



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina Veterinaria

Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

Sarcoma felino asociado a inyección

TESINA

Para optar el Título Profesional de Médico Veterinario

AUTOR

Luis Jorge ARBAIZA HINOJOSA

ASESOR

Viviana Rosa FERNÁNDEZ PAREDES

Lima, Perú

2017



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Arbaiza L. Sarcoma felino asociado a inyección [Tesina de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Escuela Profesional de Medicina Veterinaria; 2017.



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA



PROGRAMA DE TUTORÍA EN INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL
TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO POR LA
MODALIDAD DE EXAMEN DE APTITUD PROFESIONAL

En el auditorio principal de la Facultad de Medicina Veterinaria, el día lunes 10 de Julio de 2017, a las 10:00 horas, se constituyó el Jurado Examinador designado mediante Resolución Directoral N° 001-PROG-TUTORÍA/FMV-2017, integrado por los siguientes profesores:

VÍCTOR FERNÁNDEZ ANHUAMÁN
VIVIANA FERNÁNDEZ PAREDES
DIEGO DÍAZ COAHILA
WILLIAM BARRIOS SANTOS

Presidente del Jurado
Tutora
Miembro del Jurado
Miembro del Jurado

Luego de la instalación del Jurado a cargo del Presidente y bajo la dirección del mismo, el Bachiller Don: **LUIS JORGE ARBAIZA HINOJOSA** para optar el Título Profesional de Médico Veterinario, procedió a la sustentación pública de la Tesina:

"SARCOMA FELINO ASOCIADO A INYECCIÓN"

Luego de absolver las preguntas del Jurado y del público asistente, el Jurado deliberó con la abstención reglamentaria del Tutor y acordó su **APROBACIÓN** por **UNANIMIDAD**, otorgándole la nota de **DIECINUEVE (19)**.

Habiéndose aprobado la sustentación pública de la Tesina, el Presidente en representación del Jurado recomienda que la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria proponga la aprobación del **TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO** a la Facultad de Medicina Veterinaria y que esta proponga al Rectorado el otorgamiento respectivo.

Siendo las **11:10 horas**, concluyó el acto académico de sustentación pública de la Tesina en fe de lo cual suscriben la presente acta por cuadruplicado los integrantes del Jurado:

Victor Fernandez Anhuaman: MV Prof. Principal, D.E.

Viviana Fernandez Paredes: MV Prof. Asociada, T.C.

Diego Diaz Coahila: MV. Prof. Asociado, D.E.

William Barrios Santos: Dr. MV. Prof. Auxiliar, T.C.



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
Facultad de Medicina Veterinaria
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA


Trabajo sustentado y aprobado ante el Jurado designado por la Escuela Académico Profesional de Medicina Veterinaria mediante Resolución Directoral N° 001-PROG-TUTORIA/FMV-2016

PRESIDENTE :


VÍCTOR FERNÁNDEZ ANHUAMÁN

MIEMBROS :


VIVIANA FERNÁNDEZ PAREDES
Tutora


DIEGO DIAZ COAHILA


WILLIAM BARRIOS SANTOS

San Borja, 10 de Julio de 2017

V° B°

.....
Dra. DAPHNE RAMOS DELGADO
Directora (e) de la Escuela Profesional de
Medicina Veterinaria

A mi viejita, María, por todo el cariño y apoyo que me ha dado y aún me da en cada proyecto en el que he estado involucrado. Te quiero.

A Sophie, la razón por la que me mantengo aprendiendo incansablemente día a día sobre mi profesión. Te extraño...

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Viviana Fernández por los valiosos consejos que me brindó para la elaboración de esta tesina así como su presentación.

Al Dr. Fernández, Dr. Díaz y Dr. Barrios por las oportunas correcciones para el mejor diseño de esta monografía.

A Liliana por tu ayuda en las correcciones gramaticales en la redacción de esta tesina.

A Patricia González por el aliento constante para continuar, pese a la distancia.

TABLA DE CONTENIDOS

LISTA DE FIGURAS	i
LISTA DE TABLAS.....	iii
ABREVIATURAS	iv
RESUMEN.....	v
ABSTRACT	vi
INTRODUCCIÓN	1
1. BREVE RESEÑA HISTÓRICA	2
2. EL GRUPO DE TRABAJO PARA EL SARCOMA FELINO ASOCIADO A VACUNA.....	5
3. INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA.....	6
4. ETIOLOGIA.....	7
El aluminio	7
Retrovirus felinos	8
Sustancias inyectables	9
Cuerpos extraños	10
5. FACTORES DE RIESGO	11
Vacunas con o sin adyuvante.....	11
Predisposición genética y alteraciones citogenéticas.....	11
Alteraciones en el gen p53.....	12
Manejo de la vacuna	13
Edad del paciente.....	14
Condición corporal	15
6. HISTOPATOLOGÍA.....	16
Inmunohistoquímica	19
7. PATOGÉNESIS	20
El rol de los miofibroblastos.....	21

Citoquinas y Factores de crecimiento.....	22
Neoformación microvascular y proliferación celular	23
Mutación del gen p53	24
Daño en el ADN.	24
Otros factores moleculares	25
8. DIAGNÓSTICO	26
Presentación clínica	27
Biopsia.....	29
Imagenología	30
Exámenes de laboratorio	32
9. DETERMINACIÓN DEL GRADO Y ESTADIAJE	34
Estadaje tumoral	36
10. TRATAMIENTO	38
Cirugía	38
Radioterapia.....	43
Quimioterapia	47
Electroquimioterapia	48
Inmunoterapia.....	49
Inhibidores de la tirosina quinasa	50
11. PREVENCIÓN	51
Recomendaciones sobre el sitio de vacunación.....	53
12. CONCLUSIONES.....	56
13. BIBLIOGRAFÍA	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 5-1.	Cariotipo de un tumor con 45 cromosomas.....	12
Figura 5-2.	Cariotipo de un tumor con 58 cromosomas.....	12
Figura 5-3.	Reacción local a vacuna combinada con adyuvante oleoso en un gato joven	14
Figura 5-4.	Reacción local a vacuna combinada con adyuvante oleoso en un gato gerente	14
Figura 6-1.	Sarcoma felino asociado a inyección. Área central de necrosis y cavitación dentro de un tumor de gran tamaño	16
Figura 6-2.	Sarcoma Felino Asociado a Inyección variedad fibrosarcoma	18
Figura 6-3.	Sarcoma Felino Asociado a Inyección	18
Figura 9-1.	Algoritmo para el abordaje del SFAI	26
Figura 9-2.	Medición del tumor con un calibrador	28
Figura 9-3.	Biopsia incisional de un SFAI.....	30
Figura 9-3.	Imágenes tomográficas transversas mostrando diferentes formas neoplásicas y proyecciones digitiformes en gatos afectados por sarcoma felino asociado a inyección.....	31
Figura 9-4.	Imágenes tomográficas transversas mostrando diferentes presentaciones de componentes planos en la forma de los sarcomas felinos asociados a inyección	32
Figura 9-5.	Imagen tomográfica transversa post contraste mostrando un sarcoma felino asociado a inyección.....	32
Figura 11-1.	Rebrote tumoral multifocal a lo largo de la línea de excisión quirúrgica de un SFAI.....	39
Figura 11-2.	Rebrote tumoral multifocal con ulceraciones luego de la cirugía.....	39
Figura 11-3.	Abordaje quirúrgico de un SFAI.....	39
Figura 11-4.	Tomografía axial de un gatos con un SFAI interescapular	41
Figura 11-5.	Imágenes dela resección quirúrgica del caso de la figura 11-4	42
Figura 11-4.	Vista dorsal y lateral de imagen 3D del plan de radiación para un SFAI interescapular de 8 cm	44

Figura 12-1. Cambio en la localización de los sarcomas asociados a inyección diagnosticados en gatos a través del tiempo	52
Figura 12-2. Zonas recomendadas para la aplicación de vacunas en felinos.....	54

LISTA DE TABLAS

Tabla 1-1.	Esquema que muestra el porcentaje de muestras histopatológicas que resultaron en sarcoma entre 1989 y 1994	
Tabla 10-1.	Parámetros para la determinación del grado tumoral	34
Tabla 10-2.	Clasificación T-N-M para determinar el estadiaje del tumor	37
Tabla 11-1.	Ventajas y desventajas de la radioterapia post quirúrgica y pre quirúrgica	46

ABREVIATURAS

AAFP	American Association of Feline Practitioners
ADN	Acido desoxirribonucleico
CD18	Cluster of differentiation 18
CVF	Calicivirus felino
DV	Dorsoventral
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FGF	Fibroblast growth factor
FOCMA	Feline oncornavirus-associated cell-membrane antigen
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor
HFM	Histiocitoma fibroso maligno
HVF	Herpesvirus felino
IL-	Interleukin-
MMP	Matrix metalloproteinase
PDGF	Platelet derived growth factor
PDGFR	Platelet derived growth factor receptor
SFAI	Sarcoma felino asociado a inyección
SMA	Smooth muscle actin
TGF	Transforming growth factor
TIMP	Tissue inhibitor metalloproteinase
TNF	Tumor necrosis factor
VAFTF	Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force
VD	Ventrodorsal
ViLeF	Virus de leucemia felina
VPF	Virus de panleucopenia felina
VSaF	Virus del Sarcoma Felino
WSAVA	World Small Animal Veterinary Association

RESUMEN

En los gatos, una de las complicaciones de la vacunación y aplicación de otras sustancias inyectables es la aparición de sarcomas muy invasivos (en su mayoría fibrosarcomas) que se distinguen de aquellos fibrosarcomas de aparición espontánea por su extrema agresividad. Este tipo de sarcoma es conocido como Sarcoma Felino Asociado a Inyección.

Aunque la patogénesis de estos sarcomas no está dilucidada, la hipótesis más aceptada se sustenta en los efectos de la inflamación crónica que son considerados como los iniciadores de la transformación a malignidad.

Aunque varios tipos de sustancias han sido asociadas con la aparición de estos sarcomas, las vacunas, en especial aquellas potenciadas con un adyuvante, representan con diferencia la mayor parte de los casos reportados. Dicho adyuvante sería el responsable de provocar una intensa inflamación local que en algunos casos desencadenaría en la formación de la neoplasia.

Actualmente, aun se considera la extirpación radical del tumor como un intento por evitar su recurrencia. Aún así la tasa de falla es bastante elevada. Sin embargo, en diversas investigaciones se ha podido encontrar que la combinación de radioterapia, quimioterapia antes y/o después de la cirugía junto con inmunoterapia brinda resultados bastante alentadores con respecto al tiempo de supervivencia y el periodo libre de enfermedad. La aparición de las vacunas recombinantes contribuyó también con la disminución de la aparición de tumores.

Sin embargo, pese a todos estos avances el sarcoma aun sigue presentándose por lo que desde hace ya varios años se cuenta con una serie de recomendaciones con la finalidad de evitar la aparición de estos tumores y en caso se presentara poder hacer menos complicada su extirpación.

ABSTRACT

In cats, one of the complications related to injection substances application, mainly vaccines, is the appearance of a type of very invasive sarcoma (mostly fibrosarcomas) that are distinguished from the spontaneous sarcomas by its extreme aggressiveness. This type of sarcoma is known as Injection-Associated Feline Sarcoma.

Although the pathogenesis of these sarcomas is not well understood, the most accepted hypothesis is based on the effects of chronic inflammation that are considered as the triggers of the transformation to malignancy.

Although several types of substances have been associated with the emergence of these sarcomas, vaccines, especially the adjuvanted ones, represent by far the most reported cases. Such adjuvant would be responsible for causing an intense local inflammation that in some cases would trigger the formation of this neoplastic entity.

Currently, radical removal of the tumor is still considered as a curative attempt or at least to avoid its recurrence. Even so, the failure rate is quite high. However, several investigations have found in that the combination of radiotherapy, chemotherapy before and/or after surgery, along with immunotherapy provides quite encouraging results with respect to survival time and disease-free period. The emergence of recombinant vaccines also contributed to the decline in the tumors cases.

Despite all these advances, sarcoma continues to appear. Therefore, since a number of years, a series of recommendations have been made with the aim of reducing the presentation of these tumors and, if present, would make their treatment less complicated.

INTRODUCCIÓN

Desde que fueron creadas, la finalidad de las vacunas ha sido estimular en el paciente una adecuada respuesta inmune contra las enfermedades a las que está más expuesto según la zona geográfica que habite y esto es igual de válido en los felinos domésticos. Sin embargo, desde hace unas décadas comenzó a reportarse lo que aparentemente es una reacción a la vacuna que se aplica a los gatos produciendo un tipo de neoplasia que en su momento se denominó “Sarcoma felino asociado a vacuna” de un comportamiento altamente invasivo, recurrente y por tanto mortal. Posteriormente, esa denominación cambió a “sarcoma felino asociado a inyección” debido a la creciente sospecha de que también otros agentes inyectables podían producirlo.

Eso abre muchas preguntas con respecto a la medida terapéutica de tener que inyectar sustancias con algún propósito en específico y especialmente en los gatos que aparentan una mayor susceptibilidad para desarrollar este tipo de tumores.

Como con muchas enfermedades que incrementan su incidencia, llamó la atención de los investigadores de la época llegando incluso a merecer la creación de un grupo especializado para su estudio, creando con ello una nueva manera de enfrentar nuevas entidades patológicas en veterinaria para su más pronta prevención o en el último de los casos su tratamiento.

Hoy en día, pese a que el interés en esta enfermedad ya ha menguado y el grupo creado para su investigación ha desaparecido hace más de una década, aún sabemos muy poco sobre su origen quedándonos tan solo con hipótesis en muchos casos extrapoladas de otras entidades patológicas, hasta cierto punto, similares.

El propósito de este trabajo es realizar una revisión extensiva sobre los diferentes aspectos de la enfermedad intentando juntar la información disponible y dar a conocer diferentes aspectos de una enfermedad que, aunque rara, no deja de ser importante.

1. BREVE RESEÑA HISTÓRICA

La prevalencia de rabia felina mostró un incremento en 1979 lo cual fue atribuido en parte al pequeño número de gatos vacunados y a un brote de rabia en mapaches en los Estados Unidos (McEntee y Page, 2001). En 1987, el estado de Pensilvania promulgó una ley exigiendo la vacunación de los gatos contra la rabia (Pennsylvania State, 2017).

La aprobación en 1985 de una vacuna contra rabia adyuvada con aluminio de administración subcutánea en gatos provocó que la vacuna viva modificada contra rabia de aplicación intramuscular fuera siendo reemplazada por la nueva presentación. En ese mismo año se lanzó por primera vez una vacuna muerta adyuvada con aluminio contra el virus de la leucemia felina (ViLeF) y junto con la vacuna contra rabia fueron ampliamente usadas por los veterinarios para vacunar gatos subcutáneamente (McEntee y Page, 2001).

La aprobación de la vacuna muerta contra rabia para su uso en gatos se debió principalmente a la preocupación de que las vacunas vivas modificadas pudieran producir la enfermedad en animales inmunodeprimidos. (Macy y Hendrick, 1996).

En 1988, se reportó 9 casos de gatos que desarrollaron una reacción local varios días después de la aplicación de una vacuna combinada de rinotraqueitis y calicivirus. A finales de los 1980s, el Laboratorio de Patología de la Escuela de Medicina Veterinaria de la Universidad de Pennsylvania identificó un aumento en las reacciones inflamatorias en el sitio de inyección en las muestras de biopsia remitidas al laboratorio. Los veterinarios que remitieron las muestras confirmaron que efectivamente todas las muestras pertenecían a animales que habían sido vacunados subcutáneamente contra rabia o con una combinación de rabia y otras vacunas 2 semanas a 2 meses antes de la reacción (McEntee y Page, 2001).

En Octubre de 1991, mediante una carta al editor en una revista de la American Veterinary Medical Association, Hendricks alertaba sobre la posibilidad de que los fibrosarcomas estuvieran

apareciendo en los lugares de vacunación en los gatos. En dicha carta notificaba que tenían constancia de que desde 1987 a 1991 detectaron un aumento del 61% en los diagnósticos de un tipo de fibrosarcoma felino que se localizaban en especial en las regiones interescapular y cervical dorsal que eran usadas habitualmente para aplicar vacunas. Por el contrario, la proporción de fibrosarcomas que se localizaban en zonas no usadas para vacunación (cabeza, zona distal de los miembros) no presentaban el mismo aumento proporcional (Hendrick y Goldschmidt, 1991). Desde entonces, se realizaron varios estudios con la finalidad de establecer una asociación entre la vacunación y el desarrollo posterior del sarcoma (VAFSTF, 2005).

Uno de esos estudios comparó los sarcomas que aparecían en lugares usados típicamente para vacunación con los que aparecían en otros lugares. Los resultados de este estudio indicaron que existe una asociación significativa entre el desarrollo de fibrosarcoma y la vacunación previa contra el virus de leucemia felina y el de la rabia con ratios de riesgo de 5.59 y 1.99, respectivamente. También revelaron que el riesgo de desarrollo tumoral después de una aplicación vacunal era de 50% mientras que la aplicación de dos vacunas incrementaba el riesgo a 127% y con tres o cuatro vacunas el riesgo subía hasta 175% comparado con gatos que no recibían vacuna alguna (Kass *et al.*, 1993).

Otro estudio retrospectivo, en el que se comparó sarcomas que aparecieron en el sitio de vacunación con sarcomas que aparecían en otros lugares, se pudo observar que los gatos que tenían el tumor en el lugar de vacunación eran significativamente más jóvenes y tenían tumores bastante más grandes que los gatos con sarcomas en otras localizaciones. Además, cuando eran extirpados, los sarcomas en sitio de vacunación recurrían en menos tiempo y con más frecuencia que los tumores que aparecían en otros lugares. También se calculó que el intervalo de tiempo entre la vacunación y el desarrollo del tumor variaba entre 3 meses y 3 años (Hendrick *et al.*, 1994).

Posteriormente, se encontró que las vacunas muertas de panleucopenia y virus respiratorios felinos también eran capaces de provocar el desarrollo de sarcomas con una incidencia más alta que las reportadas anteriormente pero que disminuyó cuando se comenzó a aplicar vacunas vivas

modificadas. Esto dejaría los primeros indicios de que no solo las vacunas contra rabia y leucemia felina serían responsables de los sarcomas vacunales (Lester *et al.*, 1996). En ese mismo año se publicó un estudio en el que se demostraba la tendencia creciente en la presentación del SFAI con respecto a los sarcomas espontáneos así como el porcentaje de tumores diagnosticados como sarcoma año por año (Tabla 1-1) (Doddy *et al.*, 1996)

	1989	1990	1991	1992	1993	1994
Total muestras neoplásicas / año	1855	1244	1314	1215	1184	1129
Sarcomas total / año	21	21	39	20	36	33
SFAI (% de los sarcomas)	7 (33.3)	10 (47.6)	22 (56.4)	13 (65.0)	26 (72.2)	26 (78.8)
No SFAI (% de los sarcomas)	14 (66.7)	11 (52.4)	17 (43.6)	7 (35.0)	10 (27.8)	7 (21.2)
Ratio SFAI:No SFAI	0.50	0.91	1.35	2.05	2.80	4.12

Tabla 1-1. Esquema que muestra el porcentaje de muestras histopatológicas que resultaron en sarcoma entre 1989 y 1994. Nótese el incremento consistente año tras año tanto del número de sarcomas totales como del ratio de SFAI en comparación a los sarcomas espontáneos (No SFAI). Adaptado de Doddy *et al.*, 1996.

Estos fueron parte de los primeros estudios que proporcionaron una evidencia circunstancial sobre el desarrollo del sarcoma en el sitio de vacunación y que fueron seguidos en los años siguientes con más investigaciones sobre esta patología en los apartados de etiología, patología y abordaje terapéutico conllevando a la creación del Grupo de Trabajo para el Sarcoma Felino Asociado a Vacunas (Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force [VAFSTF]) en Noviembre de 1996 (Morrison *et al.*, 2001).

Los reportes de que otros agentes inyectables no vacunales también pueden causar este tipo de neoplasia ha ocasionado la reclasificación de estos tumores como “sarcoma felino asociado a inyección” (SFAI) (Jelinek, 2003).

2. EL GRUPO DE TRABAJO PARA EL SARCOMA FELINO ASOCIADO A VACUNA

Como respuesta a la preocupación por esta enfermedad emergente, la American Veterinary Medical Association (AVMA), la American Animal Hospital Association (AAHA), la American Association of Feline Practitioners (AAFP), y la Veterinary Cancer Society (VCS) formaron en forma conjunta el Grupo de Trabajo para el Sarcoma Felino Asociado a Vacunas (Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force [VAFSTF]) en Noviembre de 1996 (Morrison *et al.*, 2001).

Este grupo a su vez se dividió en 4 subgrupos: Tres de ellos tenían como función ayudar a cumplir los objetivos de investigación en las áreas generales de epidemiología y patología, biología molecular y etiología, y tratamiento y el cuarto subgrupo para desarrollar y difundir información educativa a veterinarios y público en general (VAFSTF, 1996).

El grupo de trabajo fue autorizado por las organizaciones patrocinadoras a abordar el problema durante un período de 3 años. Debido a que la mayoría de sarcomas que desarrollaron en los sitios de inyección fueron asociados a la inyección de vacunas, el grupo se enfocó en el problema de la formación de sarcomas asociada exclusivamente con la vacunación en gatos (Morrison *et al.*, 2001).

En 1999, el VAFSTF desarrollo un protocolo para el diagnóstico y tratamiento del SFAI que fue difundido por los fabricantes de vacunas (Morrison *et al.*, 2001). En 2005, antes de ser disuelto, este grupo tuvo su última mesa redonda de discusión sobre los últimos avances que se habían conseguido en el conocimiento de esta enfermedad (Wilcock *et al.*, 2012).

3. INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

En general, se estima que la prevalencia del sarcoma en el lugar de vacunación estaba entre 1 a 10 por cada 10,000 gatos vacunados (Morrison *et al.*, 2001; McEntee *et al.*, 2001), pero de forma individual otros investigadores han verificado una prevalencia tan alta como 2 casos en 548 vacunas aplicadas (Macy y Hendrick, 1996).

Un estudio iniciado un año después de lanzada la alerta en 1991 recogió de forma virtual los registros de sarcomas diagnosticados antes de las primeras recomendaciones para su prevención. Encontrándose una incidencia de 2.1 casos por cada 10,000 consultas y 3.6 casos por cada 10,000 gatos atendidos (Coyne *et al.*, 1997).

Otro estudio de tipo prospectivo con una duración de 2 años realizado en forma virtual a nivel mundial registró a 31,671 gatos vacunados a los que se aplicó en conjunto 61,747 vacunas mostró que 73 gatos desarrollaron reacciones inflamatorias después de la vacunación (12 reacciones por cada 10,000 vacunas). Solo 2 sarcomas en el sitio de vacunación se reportaron durante el tiempo del estudio lo que representa 0,63 sarcomas por cada 10,000 gatos vacunados o 0,32 sarcomas por cada 10,000 vacunas aplicadas. Desde el punto de vista de las reacciones inflamatorias significaría que 1 de cada 35 a 40 reacciones terminaría evolucionando a sarcoma (Gobar y Kass, 2002).

En 2013 un estudio intenta hacer una estimación de la incidencia de SFAI en el Reino Unido llegando a determinar que en este país la incidencia es tan baja como 0,5 a 1 caso en 10000 consultas (Dean *et al.*, 2013).

4. ETIOLOGIA

El aluminio

Los adyuvantes son usados en varias pero no en todas las vacunas felinas inactivadas siendo el aluminio en la forma de hidróxido o fosfato uno de los adyuvantes más comunes usados con la vacuna contra ViLeF y rabia (Macy y Hendrick, 1996).

Debido a que el principal cambio que hubo en las prácticas de vacunación fue el cambio de una vacuna viva modificada contra rabia a una muerta adyuvada con aluminio, este elemento se convirtió en uno de los principales agentes de sospecha etiológica. En las vacunas contra el ViLeF se observó que inducía una mayor reacción inflamatoria local cuando se comparaba con la reacción inducida por la misma vacuna sin adyuvante aunque esta diferencia no se observaba en la misma proporción en las vacunas contra rabia (Macy y Hendrick, 1996).

Cuando se evaluó el efecto histológico de un número de vacunas entre adyuvadas y no adyuvadas después de 21 días se encontró que las vacunas no adyuvadas no producían más inflamación que la inyección de salino en los gatos control. En el caso de las vacunas adyuvadas se encontró que la naturaleza de la reacción no dependía necesariamente del tipo de antígeno usado sino de la composición del adyuvante en el producto. Así, la cantidad de inflamación inducida por productos que contenían aluminio se correlaciona directamente con la cantidad de este elemento. Al comparar dos tipos de adyuvante se encontró que el aluminio producía más necrosis mientras que el carpobol (otro adyuvante utilizado en vacunas) tendía más bien a generar edema (Macy, 1995, 1997).

La biocompatibilidad del aluminio en animales ha sido investigada en roedores y en perros, en los que la única respuesta consistente fue una inflamación caracterizada por histiocitos (macrófagos) y linfocitos (Hendrick *et al.*, 1992). Aunque el aluminio ha sido encontrado en muchas biopsias de SFAI (Hendrick *et al.*, 1992; Deim *et al.*, 2008) aún no se ha podido dilucidar cuál sería el rol del aluminio en la patogénesis del SFAI (Hendrick *et al.*, 1994b; Kass *et al.*, 1993, 2003; Kirpensteijn, 2006), pero

el hecho de que en varios estudios no haya sido posible encontrarlo en las muestras de SFAI (Dubielzig *et al.*, 1993; Esplin *et al.*, 1999) induce a pensar que el aluminio encontrado en algunos SFAI sea tan solo evidencia de la aplicación de una vacuna sin necesariamente ser la causa de la formación del sarcoma (Hendrick *et al.*, 1992).

Retrovirus felinos

El virus del sarcoma felino (VSaF) es un virus recombinante que se genera *de novo* en gatos infectados con ViLeF mediante la recombinación del genoma del ViLeF con oncogenes celulares del gato tales como el *fes*, *fms* o *fgr*. En consecuencia, el VSaF es un virus de transformación aguda (causante de tumores), que causa malignidad policlonal con tumores apareciendo multifocalmente en forma simultánea después de un breve período de incubación (Hartmann, 2012). Luego de la infección, la célula expresa el antígeno de membrana asociado a oncornavirus felino (FOCMA) que provoca una respuesta humoral en el organismo que puede convertir al hospedador en resistente al crecimiento de los sarcomas inducidos por el VSaF pudiendo, en algunos casos, provocar su regresión (Essex *et al.*, 1971, 1976).

Los fibrosarcomas causados por el VSaF tienden a crecer muy rápido, frecuentemente con múltiples nódulos cutáneos y subcutáneos que son localmente invasivos, hacen metástasis a pulmones y otros sitios (Hartmann, 2012), y podrían regresionar espontáneamente (Essex *et al.*, 1971). Además los sarcomas inducidos por virus son de rara presentación y se ven típicamente en gatos con menos de 3 años de edad (Hendrick *et al.*, 1994). Por el contrario, los fibrosarcomas solitarios en gatos más viejos no son causados por VSaF, tiene un crecimiento más lento, son localmente invasivos, hacen metástasis más lentamente y en ocasiones se pueden curar solo con la excisión combinada con otras terapias (Hartmann, 2012).

Con la disminución de la prevalencia del ViLeF, el VSaF también se hizo menos común debido a que estos virus son incapaces de replicarse sin la presencia del ViLeF que le provee de las proteínas necesarias para tal fin (Hartmann, 2012).

Un grupo de investigadores no pudo identificar virus de leucemia felina o virus de sarcoma felino en los 130 tumores que evaluaron con inmunohistoquímica o en alguno de los 100 que evaluaron con la PCR (Ellis *et al.*, 1996, Cullen *et al.*, 1998). Además, los gatos con SFAI raramente resultan positivos al descarte de estas enfermedades mediante ELISA (McNiel, 2001).

Sustancias inyectables

La inyección de drogas de larga acción como la presentación de algunos glucocorticoides y penicilinas también han sido asociadas con formación de sarcomas (Kass *et al.*, 2003). Un estudio encontró que los gatos que recibían corticoides de larga acción tenían más probabilidades de desarrollar un SFAI en el lugar de inyección donde no se había aplicado una vacuna con anterioridad (Srivastav *et al.*, 2012).

El lufenurón, un insecticida de aplicación semestral también ha sido implicado en el desarrollo de SFAI cuando es aplicado subcutáneamente (Esplin, 1999), sin embargo, en un estudio se encontró que el 90% de las células inflamatorias detectadas en el lugar de inyección del lufenurón eran macrófagos con muy pocos linfocitos y neutrófilos lo cual hacía distante la posibilidad de que este compuesto tuviera una propiedad carcinogénica (VAFSTF, 2005).

Se ha reportado también que cuando se aplicó cisplatino intralesionalmente a dosis de 1,5 mg/cm³ en un carcinoma de células escamosas periocular en combinación con suero autólogo en sesiones semanales por 4 semanas indujo la formación de SFAI ya que al ser una sustancia irritante y perdurar más tiempo debido a la combinación con el suero induciría una inflamación crónica en la zona de aplicación (Martano *et al.*, 2012).

El meloxicam, un antiinflamatorio no esteroideo también ha estado involucrado en un reporte de SFAI en un gato de 12 años con osteoartritis nunca vacunado que recibió una dosis de 0,3 mg/kg vía subcutánea en la zona interescapular (Munday *et al.*, 2011).

Desde principios de los 1980s la gentamicina ha sido utilizada intraocularmente algunas veces combinada con corticoides para controlar el dolor en los casos de glaucoma en perros y gatos pero a finales de esa misma década se ha reportado su asociación con la formación de sarcomas oculares en gatos aunque la evidencia de dicha asociación se ha categorizado como débil dado que no se ha podido determinar si el causante del sarcoma ha sido la droga o simplemente el sarcoma subyacía en el ojo del paciente antes de la inyección desarrollándose posteriormente al tratamiento (Duke *et al.*, 2013).

Cuerpos extraños

También se han reportado tumores con características similares al SFAI en el sitio donde permanecía una sutura no absorbible en un gato (Buracco *et al.*, 2002), derivado de una inflamación granulomatosa alrededor de un apósito quirúrgico en el abdomen de un gato (Haddad *et al.*, 2010) y asociado con un dispositivo de puerto para fluidos subcutáneo (McLeland *et al.*, 2013).

Existen dos reportes de caso en el que se ha asociado el desarrollo de SFAI con el implante de un microchip de identificación (Daly *et al.*, 2008; Carminato *et al.*, 2011). Sin embargo, Macy y colegas han observado las reacciones en los sitios de implante del microchip durante 21 días después de la implantación para luego extirparlos con el tejido circundante y examinarlo sin poder hallar inflamación relacionada con el implante en sí. La queratina produce una considerable reacción inflamatoria por lo que una posible explicación para la aparición de SFAI después del procedimiento de implantación es que quizá, de forma inadvertida, se corte y desplacen pequeños fragmentos de pelo debajo de la piel durante el procedimiento (VAFSTF, 2005). Además en uno de los casos reportados los autores indican claramente que no pueden asegurar que haya sido el microchip lo que causó el sarcoma debido a que el gato previamente había recibido una vacuna en el mismo lugar en el que se implantó el microchip (Kidney, 2008).

5. FACTORES DE RIESGO

Vacunas con o sin adyuvante

En la mayoría de vacunas inactivadas, se añade un adyuvante para aumentar la inflamación en el sitio de la inyección, lo cual es necesario cuando se aplican agentes muertos con la finalidad de iniciar la respuesta inmune necesaria. Sin embargo, esta respuesta podría provocar una inflamación que potencialmente podría provocar una transformación maligna proceso al cual los gatos tienen una peculiar predisposición (Dubielzig *et al.*, 1990, 1993).

Las vacunas adyuvadas son las que presentan un riesgo más alto de dar origen al SFAI y dentro de estas vacunas, aquella contra ViLeF es la que muestra una mayor asociación (Ellis *et al.*, 1996; Srivastav *et al.*, 2012). Sin embargo, hay reportes de SFAI que se han desarrollado a partir de la aplicación de vacunas sin adyuvante por lo que el mecanismo carcinogénico no sería exclusivo del adyuvante (Lester *et al.*, 2003; De Man y Ducatelle, 2007).

Predisposición genética y alteraciones citogenéticas

El hecho de que no todos los gatos desarrollen SFAI después de la vacunación o inyección de alguna sustancia, sugiere que podría haber alguna predisposición genética. Se ha sugerido que hay una incidencia más alta de SFAI en hermanos de los gatos afectados, y que algunos gatos tienden a desarrollar más de un SFAI (VAFSTF, 2005; Banerji y Kanjilal, 2006; Hartmann *et al.*, 2015).

Cuando se ha analizado la citogenética de cultivos celulares de los tumores de gatos diagnosticados con SFAI se han encontrado alteraciones cromosómicas como triploidias (Mayr *et al.*, 1991), hiperploidias (Figura 5-1) (Kalat *et al.*, 1991) o la translocación de genes (Figura 5-2) (Mayr *et al.*, 1996) cuya relevancia se desconoce en el desarrollo del SFAI (Hartmann *et al.*, 2015).

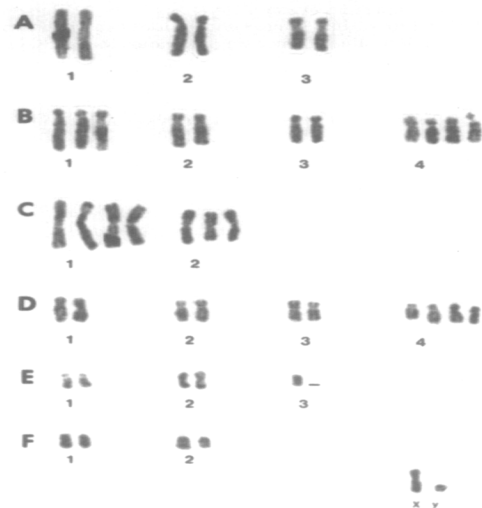


Figura 5-1. Cariotipo de un tumor con 45 cromosomas. Pueden apreciarse la trisomía de los cromosomas B1, C2 y D4, la tetrasomía de los cromosomas B4 y C1, y la monosomía del cromosoma E3. (Kalat *et al.*, 1991)

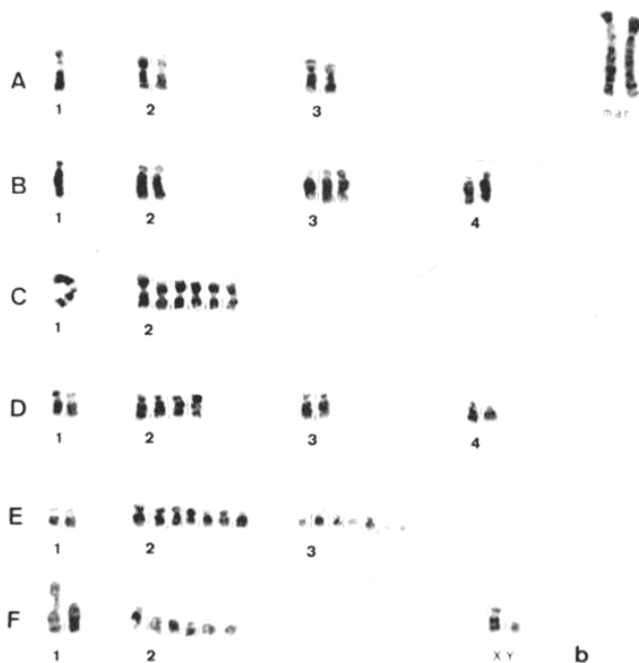


Figura 5-2. Cariotipo de un tumor con 58 cromosomas. Pueden apreciarse las monosomías de los cromosomas A1, B1 y C1, trisomía del cromosoma B3, hexasomía de los cromosomas C2 y F2, y la heptasomía de los cromosomas E2 y E3. (Mayr *et al.*, 1991)

Alteraciones en el gen p53

El gen p53 supresor de tumores codifica para una proteína nuclear que juega un papel clave en la regulación del ciclo celular. En respuesta al ADN dañado, la p53 normal aumenta, lo cual evita que la célula continúe el ciclo celular, permitiendo la reparación del ADN antes de continuar con la replicación celular (Vogelstein y Kinzler, 1992). Si el daño al ADN fuera demasiado extenso, la p53 induce la apoptosis, evitando de esta manera que defectos en el código genético pasen a las

generaciones siguientes (Harris, 1996). Las células en las que el gen p53 está ausente o mutado el ciclo celular no está regulado dando la oportunidad para que clones aberrantes se repliquen y permita una transformación a malignidad (Hershey *et al.*, 2005).

La mayoría de mutaciones de p53 ocurren dentro de diversos lugares clave del genoma, particularmente los exones del 5 al 8, que están claramente vinculados a tumorigénesis (Greenblatt *et al.*, 1994). Las mutaciones más comunes son aquellas que confieren un cambio de conformación estructural que resultan en un tiempo de vida medio de la proteína p53 mutante más largo permitiendo su acumulación dentro del núcleo a diferencia de la p53 normal que no es fácilmente detectable debido a su corto tiempo de vida media (Hershey *et al.*, 2005).

En un estudio en gatos con SFAI se identificó una posible asociación entre el polimorfismo de la secuencia genómica del gen p53 felino que estarían implicadas en la iniciación del SFAI y que podría utilizarse como un marcador para la detección precoz de los gatos susceptibles a desarrollar este tipo de tumor (Banerji y Kanjilal, 2006; Banerji *et al.*, 2007), pero un estudio más reciente realizado en Alemania no pudo corroborar dicha asociación (Mucha *et al.*, 2012).

Manejo de la vacuna

Un estudio examinó los factores de riesgo potencial asociados con el desarrollo de SFAI cuando se administran las vacunas (Kass *et al.*, 2003). Se observó que el tamaño de la aguja o la jeringa, la velocidad de inyección y el masaje aplicado después de la inyección, no jugaban un rol. Por el contrario, la temperatura de la vacuna hizo una diferencia significativa, con las vacunas frías siendo asociadas con un más alto riesgo de desarrollar SFAI que las vacunas a temperatura ambiente. (Kass *et al.*, 2003).

Edad del paciente

En un pequeño experimento en el que se inyectó una vacuna oleosa a gatos jóvenes (menores de un año) y a gatos viejos (mayores de 10 años) se pudo observar una notoria diferencia en el tipo de respuesta que cada grupo mostró al mismo agente. Los gatos jóvenes respondieron con una reacción inflamatoria granulomatosa que se extendía en dermis y subcutáneo conformada por macrófagos, linfocitos, plasmocitos, mastocitos, eosinófilos y neutrófilos degranulados. Se encontraban también cavidades quísticas de tamaño variable dentro de los granulomas que representarían los remanentes de la sustancia lipídica usada como adyuvante (Figura 5-3). Por el contrario, en los animales viejos la reacción estuvo restringida esencialmente a grandes capas conformadas de macrófagos exhibiendo citoplasma espumoso debido a la fagocitosis del material lipídico (Figura 5-4). Otros tipos de células inflamatorias eran bastante escasos (Jelinek, 2003).

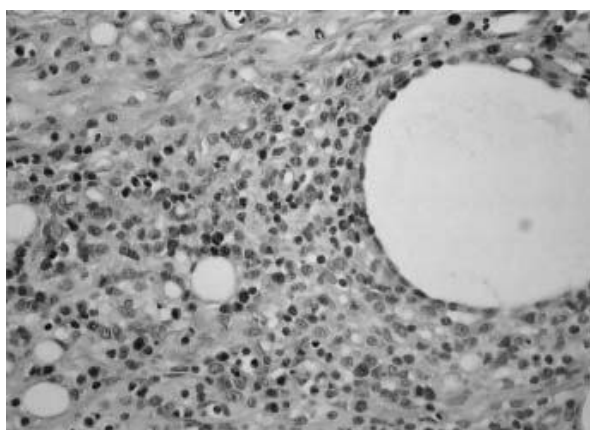


Figura 5-3. Reacción local a vacuna combinada con adyuvante oleoso en un gato joven. Las vacuolas son rodeadas por numerosos linfocitos, macrófagos y eosinófilos. HE, 150x (Jelinek, 2003)

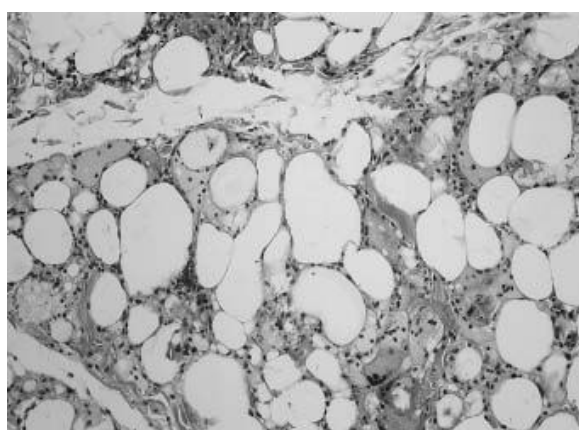


Figura 5-4. Reacción local a vacuna combinada con adyuvante oleoso en un gato geronte. Las vacuolas son rodeadas por macrófagos (lipófagos). La participación de otro tipo de leucocitos es mínima. HE, 75x (Jelinek, 2003)

La ocurrencia de sarcomas podría deberse a cambios en la reactividad inmune de los animales más viejos. En este estudio se pudo observar que los animales más jóvenes reaccionaban a la vacuna como una fuente de antígenos mientras que los gatos viejos presentaban una reacción a material extraño lo que dejaría suponer una diferente potencia de reactividad inmune específica en gatos jóvenes y viejos que podría poner en mayor riesgo a los últimos (Jelinek, 2003).

Condición corporal

El tejido adiposo es considerado un productor activo de hormonas tales como leptina, adipsina, angiotensinógeno, resistina y citocinas como TNF- α , IL-1b y 6, y proteína reactiva C, que estimulan la inflamación (Miller *et al.*, 1998; Coppack, 2001). En un estudio en el que se estimuló el tejido adiposo de ratas por medio de agonistas de receptores implicados en la regulación de los lípidos, la glucosa y el metabolismo de la insulina, se observó estímulo de la adipogénesis y proliferación sostenida de grasa subcutánea, induciendo la aparición de fibrosarcoma en tejido subcutáneo de pared torácica y abdominal en ratas sanas (Glinghammar *et al.*, 2011).

Visto esto, quizá en los felinos, otro factor que puede estar ligado a la génesis neoplásica del SFAI es el tejido adiposo en el lugar de la aplicación y la inflamación causada en ese tejido, así como su propio carácter inflamatorio crónico. En los felinos obesos, se han encontrado niveles significativamente más altos de TGF- α en el tejido adiposo en comparación con pacientes de peso normal (Miller *et al.*, 1998) lo que explicaría su mayor predisposición a desarrollar SFAI (Zardo *et al.*, 2015).

Además de poseer un ambiente favorable para el desarrollo neoplásico, el tejido adiposo se ha demostrado como una gran fuente de células madre mesenquimales las cuales se activan durante la cicatrización de forma muy parecida a cuando una neoplasia está presente (Bobis *et al.*, 2006; Valtieri y Sorrentino, 2008).

6. HISTOPATOLOGÍA

Los SFAI se caracterizan por el crecimiento local invasivo en el subcutáneo diseminándose frecuentemente a planos fasciales más profundos (Hirschberger y Kessler, 2001).

El SFAI tiene características histopatológicas que lo diferencian de los sarcomas espontáneos como la infiltración perivascular de linfocitos y macrófagos en la periferia del tumor, un área de necrosis central, inflamación e infiltración local de células tumorales (Doddy *et al.*, 1996; Madewell *et al.*, 2001). En las zonas de necrosis usualmente se encuentran neutrófilos así como algunos macrófagos mezclados con infiltrados linfoplasmocíticos (Couto *et al.*, 2002).

Un hallazgo frecuente en estos tumores visibles a nivel macroscópico y microscópico es la presencia de cavitaciones dentro de las áreas centrales del tumor (Figura 6-1). Histológicamente se puede apreciar que las cavitaciones visibles a simple vista están recubiertas con una capa de tejido necrótico mientras que las cavitaciones microscópicas suelen estar tapizadas con células tumorales viables parecidas al tejido de granulación. Hay presencia de células gigantes multinucleadas neoplásicas que se correlaciona positivamente con el grado del tumor (Couto *et al.*, 2002).

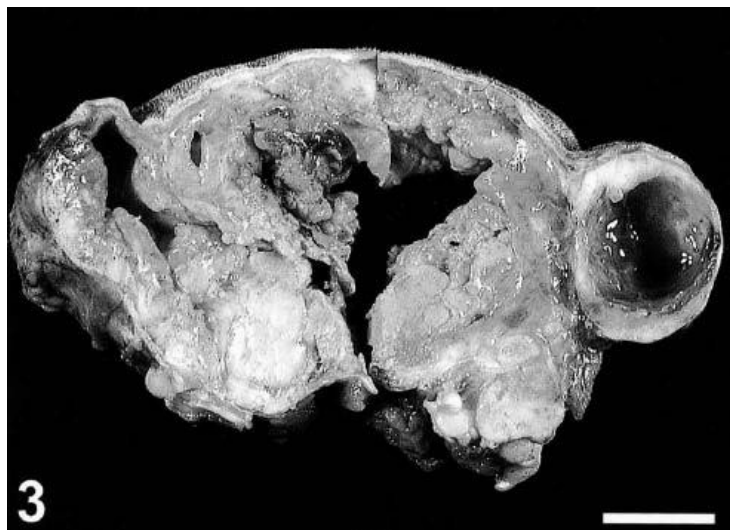


Figura 6-1. Sarcoma felino asociado a inyección. Área central de necrosis y cavitación dentro de un tumor de gran tamaño. Nótese las cavidades más pequeñas bien definidas. Muestra quirúrgica. Barra = 2 cm. (Couto *et al.*, 2002).

Los SFAI son clasificados como sarcomas de tejidos blandos y están conformados por células fusiformes compatibles con fibroblastos y miofibroblastos, células gigantes multinucleadas y un número variable de células pleomórficas poligonales a histiocitoides con leve a marcada atipia (Figura 6-2) (McNiel, 2001).

Cuando las células fusiformes son las predominantes y se organizan en largos fascículos se opta por llamarlos fibrosarcomas. Aquellos en los que se encontraba más de un patrón arremolinado de células fusiformes y una preponderancia de células histioides atípicas son llamados histiocitomas fibrosos malignos (HFM). Si bien muchas de las neoplasias remitidas tienen morfología idéntica al fibrosarcomas o al HFM hay algunas en las que se encuentran focos microscópicos metaplásicos osteoides por lo que son denominados osteosarcomas. Cuando un tumor presenta hojas de células redondas a poligonales dentro de lagunas rodeadas de una matriz azulada compatible con cartílago se le denomina condrosarcoma. Algunos tumores que se presentan como nidos de células redondas con grandes núcleos redondos y un citoplasma de un color rosado que al verse similares a rabdomioblastos son llamados rabdomiosarcomas pobremente diferenciados (Hendrick y Brooks, 1994).

En las zonas de inflamación los linfocitos son el tipo de célula inflamatoria predominante pero también se encuentran macrófagos alrededor de estos tumores. Los macrófagos con frecuencia contienen un material extraño azul grisáceo que mediante microanálisis con sonda de electrones fue identificado como aluminio y oxígeno que mediante el método de tinción de Irwin aparecen de un color rojo cereza (Figura 6-3) (Hendrick *et al.*, 1992; Madewell *et al.*, 2001). La invasión local ocurre comúnmente y se encuentra invasión vascular en algunos de tumores. El número de figuras de mitosis así como el pleomorfismo celular es superior en los SFAIs que en otros tipos de sarcoma (Aberdein *et al.*, 2011).

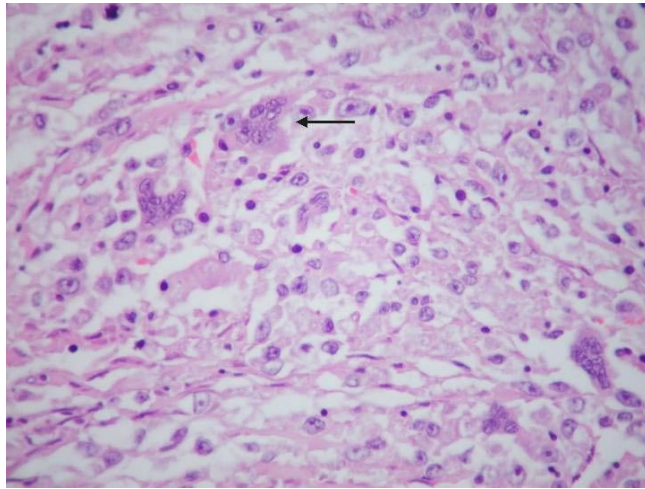


Figura 6-2. Sarcoma Felino Asociado a Inyección variedad fibrosarcoma. Se observa numerosas células gigantes multinucleadas. HE, 200x (Deim *et al.*, 2008).

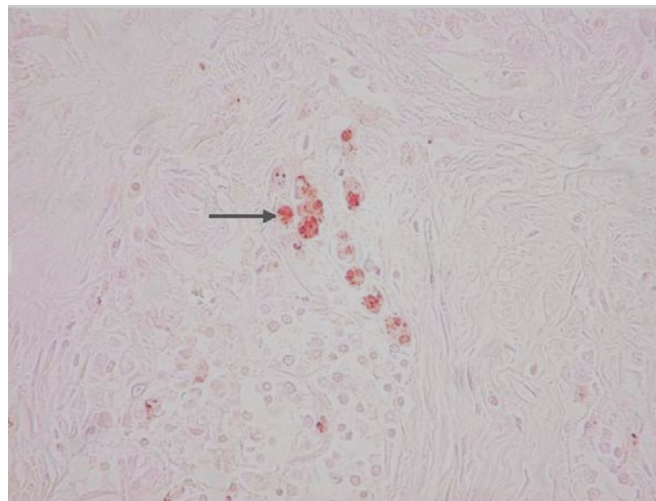


Figura 6-3. Sarcoma Felino Asociado a Inyección. Se observa grandes agregados de macrófagos de un color rojo cereza presuntamente conteniendo adyuvante vacunal compuesto por aluminio (flecha negra). Tinción método de Irwin, 200x (Deim *et al.*, 2008).

En un estudio realizado en 2013, un autor propuso una lista de 10 características de las cuales al menos 7 debían estar presentes en un tumor sospechoso de SFAI para ser considerado como tal. Entre estas características están la presencia de: agregados de linfocitos, márgenes infiltrativos, necrosis intralesional, cicatrización perilesional, inflamación, material tipo adyuvante en macrófagos, tasa mitótica media a alta, células gigantes y tipos de diferenciación celular (Dean *et al.*, 2013).

Inmunohistoquímica

La mayoría de los SFAIs remitidos a estudio resultan inmunoreactivos a la vimentina (el filamento intermedio de la célula mesenquimal) y a uno o más marcadores musculares (desmina, actina músculo-específica, o actina del músculo liso) siendo este patrón de reactividad mixta consistente con la encontrada en los miofibroblastos (Hendrick y Brooks, 1994).

En un estudio se pudo evidenciar mediante inmunohistoquímica la expresión de una cantidad importante del biomarcador gamma-H2AX que se expresa principalmente en la zona donde hay daño de ADN típico de este tipo de tumores (Kang *et al.*, 2017).

7. PATOGÉNESIS

Para una efectiva vacunación se requiere de la estimulación de la respuesta inmune local prolongada que los antígenos de las vacunas inactivadas contra rabia y ViLeF no pueden lograr por lo que es necesario añadir un adyuvante que produzca dicha estimulación pero que en muchas ocasiones lleva a la formación de granulomas que serían, hipotéticamente, la antesala para la transformación a malignidad (Vascellari, 2003).

Las vacunas con adyuvante son conocidas por producir reacciones inflamatorias palpables en el sitio de inyección de forma consistente en los gatos (Macy y Hendrick, 1996) que al estudio histopatológico muestran una configuración característica e imita a la inflamación vista alrededor del SFAI, y tienen una zona central de necrosis bordeada por macrófagos, linfocitos y eosinófilos, en la que se puede apreciar material vacunal tanto intracelular como extracelularmente (Hendrick y Dunagan, 1991).

Hace mucho tiempo, los investigadores han reconocido que la inflamación, la irritación y/o las heridas son promotores de desarrollo tumoral, existiendo ejemplos tanto en la literatura humana como veterinaria. Los sarcomas oculares post traumáticos así como la curación de una fractura inestable en gatos serían ejemplos que apoyan la hipótesis carcinogénica de la inflamación (Dubielzig *et al.*, 1990; Fry y Jukes, 1995).

Por esto, la hipótesis más aceptada para la patogénesis del SFAI es que estos neoplasmas surgen a partir de una reacción inflamatoria o inmunológica exagerada e inapropiada asociada a los componentes de una vacuna u otro material extraño inyectado a nivel subcutáneo que luego conduce a una proliferación descontrolada de fibroblastos y miofibroblastos (Hendrick, 1999; Martano *et al.*, 2004).

Durante el proceso inflamatorio se producen especies reactivas de oxígeno (las cuales pueden provocar daños y mutación en el ADN) así como la liberación de diversos mediadores químicos como

las citoquinas y factores de crecimiento por parte de las células inflamatorias infiltrantes y células estromales, que tienen función mitógena y que provocarían la proliferación y transformación de fibroblastos y miofibroblastos (Katayama *et al.*, 2004, Woodward, 2011).

Una vez que la transformación se ha llevado a cabo deben cumplirse una serie de características que recientemente han sido descritas como los rasgos del cáncer, a saber: crecimiento selectivo y ventaja proliferativa, respuesta alterada al estrés favoreciendo la supervivencia general, vascularización, invasión y metástasis, modificación de las vías metabólicas, un ambiente favorable y modulación inmune (Fouad y Aanei, 2017).

El rol de los miofibroblastos

Los miofibroblastos son células fusiformes mesenquimales que tienen un fenotipo fibroblástico y producen colágeno, pero se distinguen por su capacidad para contraerse y la presencia de α -SMA citoplasmático (Hendrick y Brooks, 1994). Estas células son importantes en la cicatrización normal y anormal, y son elementos cruciales en las condiciones reactivas proliferativas y dentro del estroma de ciertos neoplasmas (Couto *et al.*, 2002).

En algunos tumores la mayoría de sus células son inmunoreactivas a α -SMA y se muestran claramente neoplásicas distribuidas dentro del tumor. En unos pocos casos forman una cápsula que rodea el tumor adyacente a áreas de intensa inflamación peritumoral. En estos últimos casos parecen mostrar más una respuesta reactiva que neoplásica. En ciertos tipos de tumores, esta cápsula fibroblástica evitaría mecánicamente la penetración de linfocitos T y macrófagos al interior del tumor. Si esa acción mecánica de los miofibroblastos fuera cierta en el SFAI, esto podría explicar la presencia de abundantes linfocitos a lo largo de la periferia del tumor formando agregados foliculares peritumorales (Couto *et al.*, 2002).

En humanos, los miofibroblastos son más comunes en proliferaciones de tipo tumoral y en sarcomas de tejidos blandos de bajo grado por lo que la presencia de este tipo de células es asociada

con un pronóstico favorable. Esto no parece ser el caso para el SFAI, debido a que estos tumores son localmente invasivos por lo que su participación en el desarrollo tumoral sería controversial (Couto *et al.*, 2002).

Se ha propuesto que cuando están presentes en el estroma tumoral, evitarían la invasión mediante la estabilización de la matriz extracelular a través de la secreción de lisil oxidasa (una enzima que participa en la formación y estabilización del colágeno). Sin embargo, adenocarcinomas trasplantados en tejido de granulación rico en miofibroblastos asumieron un fenotipo más invasivo y agresivo (Lieubeau *et al.*, 1999).

El origen de los miofibroblastos es controversial y cualquier célula mesenquimal podría serlo a través de la modulación por citoquinas como el TGF- β y el GM-CSF producidas por los macrófagos que a su vez son activados por los linfocitos (Hinz *et al.*, 2012). Probablemente representan un estadio transicional a través del cual los fibroblastos y macrófagos pasan durante el proceso de cicatrización y su prevalencia en el SFAI es consistente con una respuesta anormal a un insulto traumático. Un mecanismo similar ha sido descrito en pollos infectados con el virus del sarcoma de Rous en los que se desarrolla un tumor en el sitio de inyección del virus donde si la respuesta inflamatoria es inhibida, el sarcoma no desarrolla (Martins-Green *et al.*, 1994).

Citoquinas y Factores de crecimiento

El PDGF es crítico para el crecimiento de fibroblastos, células de músculo liso vascular, células gliales y células mesangiales, y juega un rol como un potente controlador de agregación plaquetaria durante la cicatrización, estimulador de aterosclerosis y en el mantenimiento de la presión del fluido intersticial. Existen cinco isoformas (-AA, -BB, -AB, -CC, -DD) siendo la sobreexpresión de la isoforma PDGF-BB y de su receptor la que modula los procesos de proliferación endotelial, transformación a malignidad, invasión, angiogénesis, metástasis e inhibición de la apoptosis de las células mesenquimales (Katayama *et al.*, 2004).

Las citoquinas FGF-b y TGF- α que han sido detectados en la mayoría de muestras examinadas por Nieto *et al.* (2003) están implicadas en la promoción de la transformación a malignidad mediante la estimulación de división y migración de células endoteliales vasculares y la activación de síntesis de ADN en células mesenquimales (Martano *et al.*, 2011).

Neoformación microvascular y proliferación celular

Existe una relación entre la densidad microvascular intratumoral y la velocidad de proliferación tumoral (Weidner, 1999). La actividad mitótica cuantificada dentro de las áreas de rápido crecimiento a lo largo de la periferia de un tumor también es conocida por ser un útil predictor pronóstico, más útil que la cuantificación de actividad mitótica en campos tumorales aleatorios (Couto *et al.*, 2012).

La proliferación de células tumorales depende, en parte, de un adecuado suministro de sangre proporcionado mediante la neovascularización que además de proveer oxígeno y nutrientes y eliminar desechos, influye en el crecimiento y diseminación tumoral por medio de diversos factores de crecimiento y sustancias como las colagenasas, uroquinasas y activadores de plasminógeno, secretadas por las células endoteliales activadas. Estas células estarían presentes en los capilares recién formados dentro de los frentes de crecimiento en la periferia del tumor (Couto *et al.*, 2002).

Una alta densidad microvascular tumoral ha sido correlacionada con un riesgo mayor de metástasis y un menor tiempo de supervivencia en humanos y una disminución en el intervalo libre de enfermedad post quirúrgico en perros con tumores mamarios (Griffey *et al.*, 1998).

Si bien en los SFAIs se aprecia una alta densidad microvascular tumoral en la periferia del tumor en comparación con zonas interiores del mismo, la velocidad de proliferación celular es prácticamente igual en todo el tumor. Con esto, las cantidad de células tumorales localizadas en las áreas centrales podrían eventualmente hacerse demasiado grande para el suministro sanguíneo con el

que disponen, sufriendo necrosis y formando subsecuentemente áreas de cavitación (Couto *et al.*, 2002).

Mutación del gen p53

En humanos, la mutación del gen p53 ha sido asociada con la iniciación y progresión de neoplasias. Mientras que el tiempo de vida normal de la p53 es de unos pocos minutos, las mutaciones en el gen p53 resultan en proteínas p53 más estables por lo que tienen un tiempo de vida más largo en la célula lo que provocaría su acumulación (Nambiar *et al.*, 2001). Estas mutaciones han sido halladas en el genoma de las células tumorales pero no en células normales del hospedador lo que hace posible que la proteína p53 anormal contribuya en la progresión del cáncer pero improbable que sea un factor para la aparición del sarcoma (Nambiar *et al.*, 2000).

Daño en el ADN.

Uno de los eventos que se produce en el SFAI es el daño al ADN el cual provoca la expresión del biomarcador gamma-H2AX (la versión fosforilada de la H2AX) en los lugares donde se produce un daño en el ADN para reclutar a las proteínas destinadas a su reparación (Kuo y Yang, 2008). Sin embargo, no se pudo hallar una correlación con la tasa de recurrencia tumoral ni con el índice mitótico lo que podría sugerir que este marcador podría tener un rol aún desconocido en la patogénesis de malignidad del SFAI (Kang *et al.*, 2017). El hecho de que se haya encontrado este biomarcador en cantidades importantes en muchos de los tumores estudiados demuestra que en el SFAI el daño del ADN es característico lo que podría regular a la alta los mecanismos reparadores que a su vez serían causa de la quimioresistencia ante drogas que tienen como principal objetivo el daño al ADN (Kang *et al.*, 2017).

Otros factores moleculares

La sobre expresión de oncogenes, como el c-Kit, implicado en la patogénesis de tumores malignos en perros y humanos, también ha sido detectada en el SFAI, aunque no se ha demostrado una relación con el grado histológico (Smith *et al.*, 2009).

Resultados similares se han obtenido con las metaloproteinasas de matriz extracelular (MMP), una familia de endopeptidasas que juegan un rol importante en los procesos de cicatrización, regenerativos e inflamatorios, aunque no se pudo encontrar diferencia en su expresión cuando se compararon con sarcomas espontáneos (Sorensen *et al.*, 2004). Particularmente, las metaloproteinasas MMP-2 y MMP-9 y su inhibidor (TIMP-2) han sido identificadas en los sarcomas asociados a inyección. El rol de estas moléculas sería el de promover la angiogénesis y la diferenciación celular así como la degradación de la matriz extracelular lo que permitiría la infiltración tumoral. Sin embargo, no se ha podido encontrar una asociación con la recurrencia tumoral o la supervivencia del paciente debido a que estas moléculas pueden presentar una actividad antagónica bajo determinadas circunstancias (Porcellato *et al.*, 2017).

8. DIAGNÓSTICO

Cuando se comienza el abordaje de una masa sospechosa de ser SFAI se debe ir paso a paso a través de un algoritmo diagnóstico que derivará en el tratamiento que se considere más adecuado de acuerdo a los hallazgos (Figura 9-1) (Martano *et al.*, 2011).

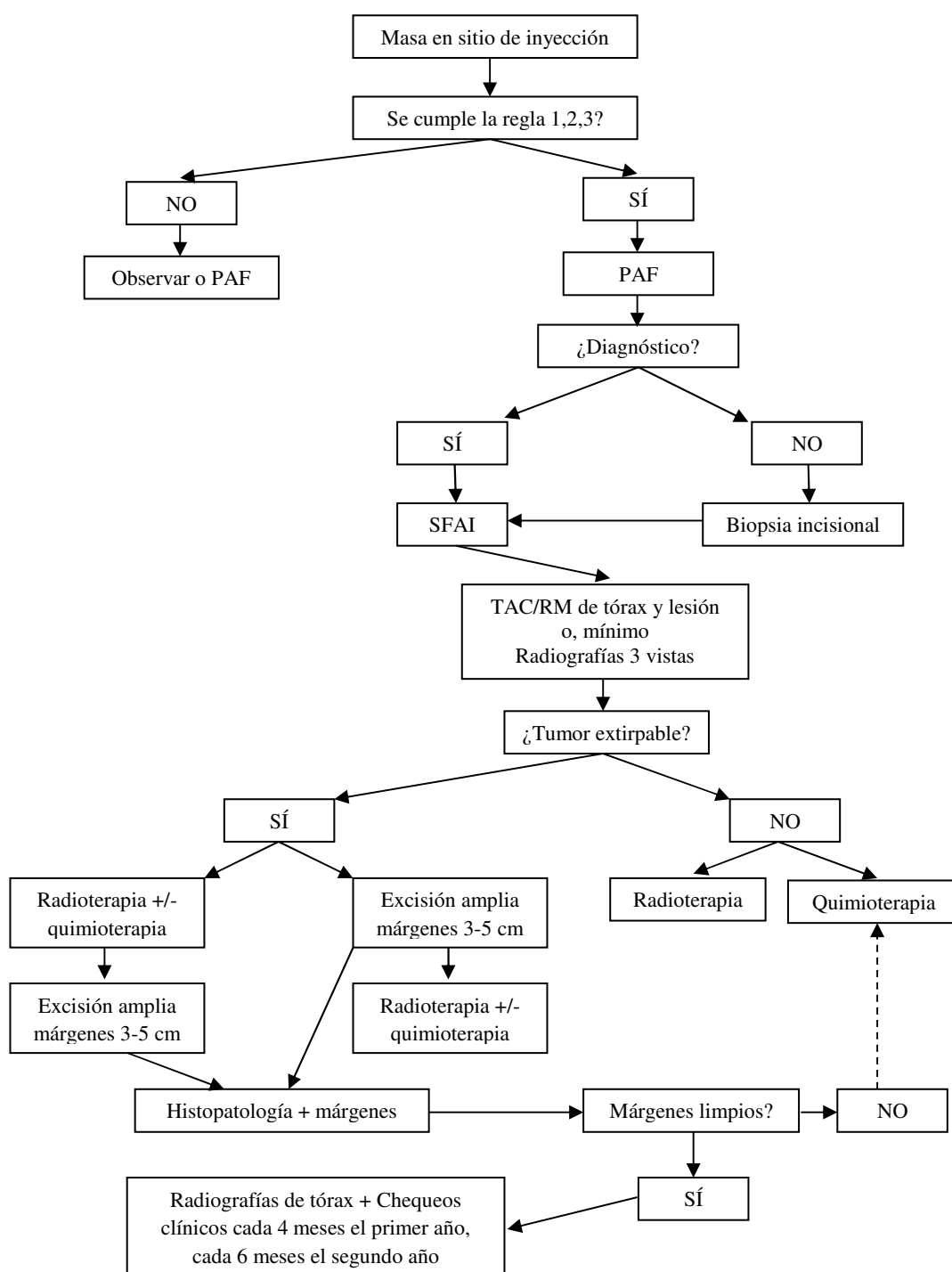


Figura 9-1. Algoritmo para el abordaje del SFAI (Martano *et al.*, 2011)

Presentación clínica

El SFAI aparece típicamente en los sitios utilizados para vacunas e inyecciones tales como la región interescapular, la pared lateral de tórax, el flanco y las regiones lumbares. A diferencia de los sarcomas espontáneos que por lo general se localizan a nivel de la dermis, los SFAI en su gran mayoría están localizados subcutáneamente, aunque también se les ha encontrado en localización intramuscular (Doddy *et al.*, 1996; Dubielzig *et al.*, 1993).

Los SFAI son diagnosticados generalmente a una edad relativamente joven (mediana de 8 años) en comparación con los sarcomas espontáneos (mediana de 11 años) (Doddy *et al.*, 1996). Sin embargo, un estudio ha encontrado una presentación inversa siendo gatos más viejos (11,4 años) los que presentaban el SFAI que los que tenían el sarcoma espontáneo (10,4 años) (Aberdein *et al.*, 2011). Incluso un estudio sugirió una distribución etaria bimodal de esta enfermedad presentando los picos a los 6-7 años y 10-11 años (Kass *et al.*, 1993).

Estos tumores pueden ser grandes en el momento de la presentación, debido principalmente a su rápido crecimiento (Martano *et al.*, 2011) y probablemente debido a que los propietarios demoran en percatarse de la masa debido a su ubicación interescapular (con frecuencia profunda). La masa puede ser móvil o notoriamente adherida al tejido subyacente (incluyendo los procesos espinosos dorsales o la escápula) de consistencia sólida con una delimitación bien marcada o difusa con un tamaño medio de unos 4 centímetros que podría presentarse quística con un contenido acuoso o mucoso y no suele ser dolorosa (Figura 9-2). Con frecuencia se pueden apreciar cordones de tejido tumoral irradiando desde el tumor principal debido a su gran invasividad (Bowlt, 2015).

Si el veterinario durante el examen clínico encuentra una masa en donde según la historia clínica el paciente recibió alguna medicación inyectable, entonces debe verificar si uno o más de los siguientes escenarios ocurre y es conocida como la Regla 3-2-1 (VAFSTF, 2005):

- 1) La masa persiste en el sitio de inyección por más de 3 meses después de la inyección.

- 2) La masa tiene un diámetro mayor de 2 centímetros, sin importar el tiempo desde la inyección.
- 3) La masa continúa incrementando su tamaño un mes después de la inyección.



Figura 9-2. Medición del tumor con un calibrador. Como el tamaño del tumor lo permite se recomienda biopsia incisional. (Saba, 2017)

Los linfonódulos deben ser evaluados principalmente por palpación, citología y, alternativamente, con ecografía. Aunque la mayor parte de las metástasis ocurren en los pulmones también se pueden encontrar en otros sitios como los linfonódulos regionales, mediastino, pericardio, hígado e incluso los ojos (Rudmann *et al.*, 1998; Seguin, 2002; Cohen *et al.*, 2013; Mowat *et al.*, 2012). Sin embargo, a medida que se avanza en el conocimiento de esta enfermedad y en el abordaje temprano de la misma, la probabilidad de encontrar metástasis aumenta (McNiel, 2001). Si bien, la baja tasa de metástasis pueda ser debida a una cuestión biológica del tumor, también hay que considerar que la gran mayoría de gatos son eutanasiados lo que provocaría que la prevalencia de metástasis sea algo subjetiva y supeditada a factores como la percepción del propietario sobre la calidad de vida del paciente (McNiel, 2001).

Biopsia

Después de la confirmación de uno o más de estos tres escenarios especificados por la regla del 3-2-1 por parte del veterinario, esa masa deberá ser considerada un sarcoma asociado a inyección hasta que se pruebe lo contrario. Deberá programarse una biopsia para descartar si la masa es granulomatosa/reactiva o un sarcoma. Para ello se prefiere extraer una muestra mediante una biopsia con aguja gruesa, con sacabocado o en cuña. La evaluación citológica de los aspirados con agua fina no es recomendada (Martano *et al.*, 2011) aunque bajo ciertas circunstancias podría utilizarse como un método preliminar para descartar un absceso o seroma (Saba, 2017).

La biopsia debe ser realizada siguiendo estrictamente los siguientes principios (VAFSTF, 2005):

1. Planificar el lugar apropiadamente. Debería ser planeado de tal manera que sea fácil incluir el trayecto de la biopsia en la resección definitiva o en el campo de radiación (Figura 9-3).
2. Prestar atención a la hemostasis y obliteración del espacio muerto. La prevención de seromas y hematomas minimiza la contaminación local del sitio de biopsia con células cancerígenas. Evitar usar drenes, debido a que su tracto puede contaminarse con células tumorales.
3. Si la biopsia es realizada en las piernas, la incisión debería ser longitudinal y no transversal.
4. Se debe tener cuidado de no traumatizar la muestra con fórceps u otros instrumentos de manipulación antes de la fijación.
5. Es mejor usar instrumentos “descontaminados” (instrumentos que no fueron utilizados para la adquisición de la muestra) cuando cierre el trayecto de la biopsia.

Estos principios tienen el propósito de minimizar la posibilidad de sembrar células tumorales más allá del tumor existente.



Figura 9-3. Biopsia incisional de un SFAI. La ubicación de la biopsia fue estratégicamente planeada de forma que estuviera contenida dentro de los futuros campos de radiación y/o quirúrgico. (Saba, 2017)

Si la masa es una reacción vacunal, no hay recomendaciones oficiales por parte de la VAFSTF sobre cómo proceder. Se desconoce qué proporción de granulomas podría convertirse o inducir la formación de un sarcoma, así como el impacto de la excisión de una reacción vacunal en el subsecuente desarrollo de un tumor en el sitio. Se asume la posibilidad de aparición de fibrosarcomas en áreas que fueron previamente extirpados y diagnosticados histopatológicamente reacciones en el sitio de inyección, lo que hace cuestionar la utilidad de extirpar reacciones vacunales y en todo caso el tipo de excisión requerida (marginal o amplia) (McEntee y Page, 2001).

Imagenología

Deben realizarse radiografías de tórax en busca de evidencia de metástasis las cuales se encuentran en un 5% de los casos en el momento del diagnóstico pero que, en general, tienen una posibilidad entre 0% a 28% de ocurrir (Macy y Lappin, 2014).

Aunque la realización de dos vistas en la radiografía de tórax para buscar metástasis pulmonares ha sido validada especialmente cuando más de una persona lee las láminas radiográficas (Lang *et al.*, 1986), se ha reportado que la inclusión de una vista ortogonal (DV o VD) incrementa la sensibilidad diagnóstica en 12 a 15% en especial cuando solo es una persona la encargada de leer las láminas (Ober y Barber, 2006).

La tomografía computarizada es considerada esencial por la gran ayuda que brinda para el establecimiento de los límites del tumor y las áreas que ocupa así como para la planificación de la estrategia quirúrgica y la decisión potencial de la realización de radioterapia en forma neoadyuvante (Bray y Polton, 2014).

En un estudio que evaluó la utilidad de la tomografía en el SFAI, se pudo evidenciar que el tumor es, en promedio, dos veces más grande que el tamaño determinado por palpación y la medición con el calibrador lo cual puede cambiar dramáticamente las recomendaciones sobre el tipo de tratamiento recomendado (McEntee y Samii, 2000; McEntee y Page, 2001).

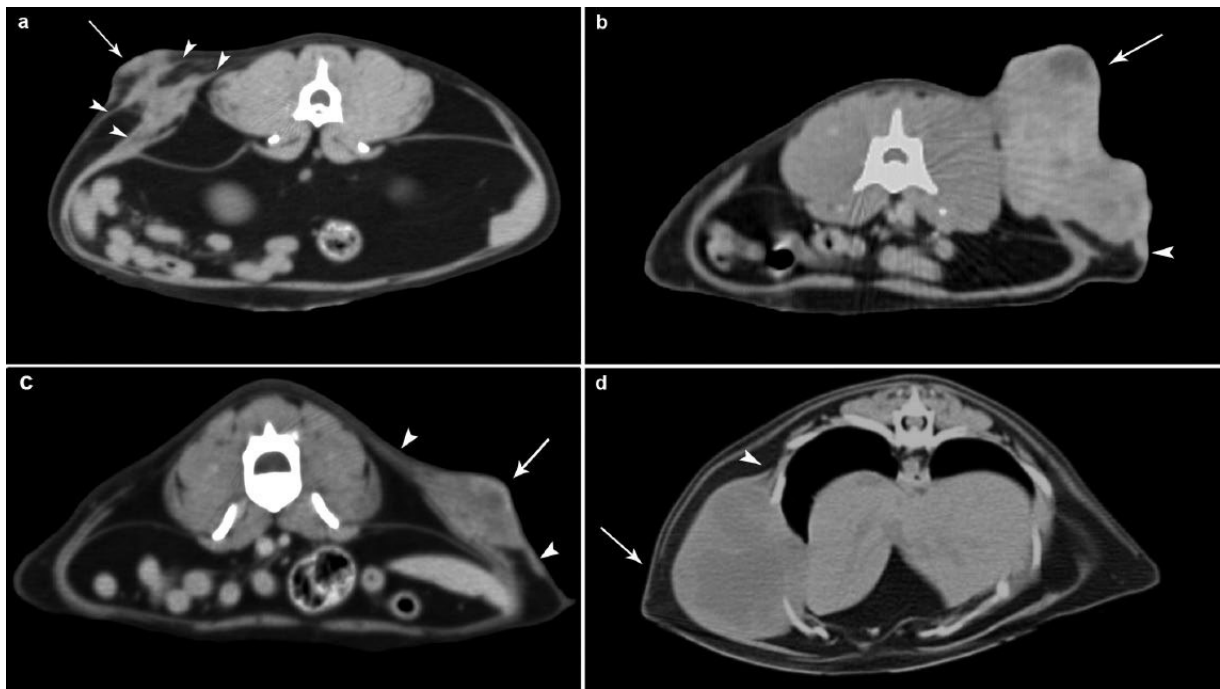


Figura 9-3. Imágenes tomográficas transversas mostrando diferentes formas neoplásicas (flechas) y proyecciones digitiformes (puntas de flecha) en gatos afectados por sarcoma felino asociado a inyección. Neoplasma: (a) Amorfo; (b) Multilobulado; (c) Fusiforme; (d) Ovalado. (Zardo *et al.*, 2015)

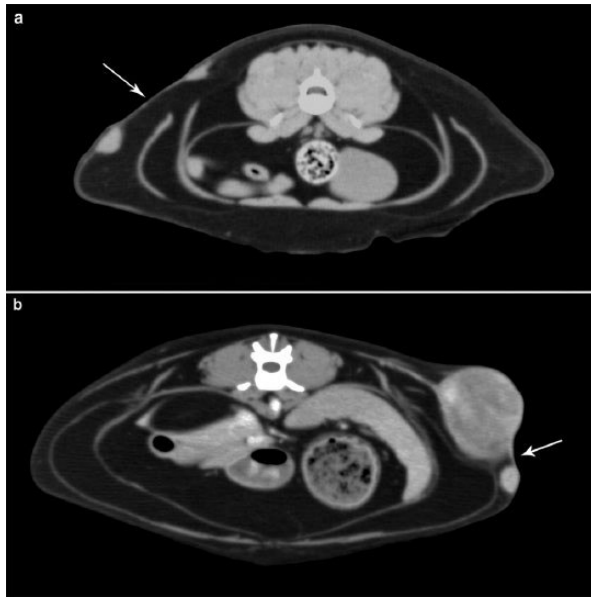


Figura 9-4. Imágenes tomográficas transversas mostrando diferentes presentaciones de componentes planos (flechas) en la forma de los sarcomas felinos asociados a inyección. (a) neoplasma recurrente; (b) neoplasma no recurrente. (Zardo *et al.*, 2015)

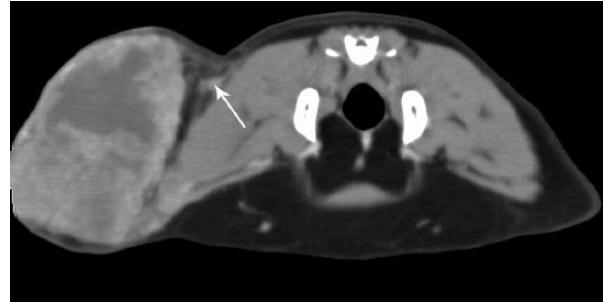


Figura 9-5. Imagen tomográfica transversa post contraste mostrando un sarcoma felino asociado a inyección. La imagen nodular es consistente con una metástasis en salto (flecha) adyacente al neoplasma. (Zardo *et al.*, 2015)

La tomografía permite determinar detalles importantes para la planificación quirúrgica que no pueden ser detectados mediante el examen clínico como la extensión de las prolongaciones digitiformes típicas del SFAI por su naturaleza infiltrativa (Figura 9-3), la implicación de los músculos y estructuras anexas al tumor, la forma de la masa tumoral, la demarcación de los bordes del tumor así como su configuración arquitectural interna y la presencia inflamatoria peritumoral. También puede evidenciarse el engrosamiento de los planos adiposos que hipotéticamente estaría asociado a una mayor tasa metabólica y un aumento de la agresividad (Figura 9-4), así como la presencia de las denominadas metástasis en salto (Figura 9-5) que han demostrado ser bastante comunes y se hipotetiza entre las razones de recurrencia (Zardo *et al.*, 2015).

Exámenes de laboratorio

Con la finalidad de evaluar el estado general del paciente, deberán realizar análisis sanguíneos (hemograma, bioquímica completa, niveles de hormonas tiroideas), uroanálisis, descarte de enfermedades como leucemia felina, y inmunodeficiencia felina en especial si el paciente es mayor de

8 años o va a ser sometido a varios procedimientos anestésicos o radioterápicos (McEntee y Page, 2001, Bowlit, 2015)

9. DETERMINACIÓN DEL GRADO Y ESTADIAJE

En medicina y en veterinaria, se ha reportado que el grado patológico es un factor pronóstico importante para los sarcomas de tejidos blandos. El sistema de grados propuesto por Kuntz *et al.*, derivado de medicina humana y adaptado para perros, es el más utilizado en veterinaria y comprende tres grados de malignidad que reflejan los grados de riesgo de recurrencia tumoral local y de metástasis distante (Tabla 10-1). Está demostrado que un sistema de grados preciso, confiable y reproducible es crucial para el tratamiento tumoral. De hecho, los oncólogos le dan cada vez más importancia a este parámetro con la finalidad de establecer los métodos y objetivos del tratamiento. Además, el sistema de grados permite la comparación de experiencias clínicas entre tratamientos y entre oncólogos (Romanelli *et al.*, 2008; Schulman, 2008).

Tabla 10-1. Parámetros para la determinación del grado tumoral (Couto *et al.*, 2002)

Diferenciación celular	1	las células tumorales tienen un parecido muy cercano al tipo maduro diferenciado
	2	tumores que tienen un fenotipo histológico definido
	3	tumores pobremente diferenciados
Índice mitótico	1	1-9 figuras de mitosis por 10 campos a 400x
	2	10-19 figuras de mitosis por 10 campos a 400x
	3	20 o más figuras de mitosis por 10 campos a 400x
Cantidad de necrosis	1	ausencia de necrosis
	2	necrosis <50% del área total de la muestra
	3	necrosis >50% del área total

La sumatoria final de los puntajes obtenida se utiliza para determinar el grado del tumor. En tal sentido, un puntaje final de 3 o 4 indica un tumor de grado I; un puntaje de 5 o 6 indica un tumor de grado II; y un puntaje de 7, 8 ó 9 indica un tumor de grado III (Couto *et al.*, 2002).

Desafortunadamente, la asignación de grado es a menudo algo subjetiva y no tiene una lista universalmente aceptada de criterios patológicos inclusivos estándares por lo que el desarrollo de

métodos objetivos y normalizados para la clasificación es muy necesario. Además, el criterio comúnmente usado para definir el grado de un tumor basado en el grado de diferenciación, actividad mitótica y cantidad de necrosis, no se aplica de forma uniforme a los sarcomas de tejidos blandos (Romanelli *et al.*, 2008).

Es así que, en el caso del SFAI, se pueden encontrar numerosos casos que califican como grado I pero que terminan desarrollando metástasis distantes a una tasa mayor a la esperada (Romanelli *et al.*, 2008) siendo esta una de las principales razones por las que algunos patólogos han cuestionado fuertemente este sistema (Rowland, 2008; Schulman, 2008).

Adicionalmente, cuando se encuentra células gigantes multinucleadas se clasifican como de origen neoplásico, reactivo o indeterminado de acuerdo a un criterio descrito con anterioridad. En resumen, las células gigantes multinucleadas en el interior del tumor son consideradas neoplásicas cuando presentan inmunoreactividad para el marcador de proliferación Ki-67 y carecen de reactividad para el marcador de macrófagos CD18 (Jösten y Rudolph, 1997).

Cuando está presente, el infiltrado inflamatorio en el interior y alrededor del tumor es examinado y caracterizado de acuerdo a su intensidad, distribución y tipos celulares. Estas células pueden identificarse como linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y neutrófilos. Para determinar la intensidad de la inflamación se debe prestar atención a los agregados linfoides peritumorales. Esta evaluación es subjetiva pero se procura seguir lo siguiente: 3 = los agregados o folículos linfoides se pueden apreciar en todos los campos rodeando al tumor por lo que se consideran abundantes; 2 = las células linfoides se distribuyen difusamente o forman folículos más pequeños y están presentes en menos del 50% de los campos peritumorales, entonces se considera infiltración moderada; 1 = cuando se requiere de una búsqueda meticulosa para determinar la presencia de pequeños números de células linfoides con mínima o ninguna formación folicular, entonces el infiltrado se considera leve; 0 = Cuando no se ve inflamación (Couto *et al.*, 2002).

En 1980, Bostock y Dye propusieron un sistema de grados de dos niveles para los sarcomas de tejidos blandos en caninos. Se basaba en el índice mitótico (<9 contra ≥ 9) que correlacionaban con los tiempos de supervivencia y las tasas de recurrencia. Este sistema es más sencillo que el sistema de Kuntz, se correlaciona con el comportamiento biológico y proporciona una mejor base para la toma de decisiones sobre tratamiento de sarcomas de tejidos blandos que podría adaptarse al SFAI (Bostock y Dye, 1980; Shulman, 2008).

Estadíaje tumoral

Los tumores cutáneos son clasificados histológicamente de acuerdo al tejido de origen (mesenquimal, epitelial, melanocítico o de células redondas) y el tipo de célula tumoral individual. Además, la clasificación describe el grado de malignidad basado en diversos parámetros histológicos. El estadíaje clínico de los tumores de piel usa el sistema Tumor-Nódulo-Metástasis (T-N-M) desarrollado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Scherk, 2013).

Este sistema clasifica un tumor por su tamaño e invasividad (T), implicación de linfonódulos regionales (N), y presencia de metástasis distantes (M). Además, la localización tumoral sobre la piel puede ser de importancia pronóstica, y los tumores en perros pueden tener un comportamiento biológico diferente comparado con los tumores del mismo tipo en gatos (Scherk, 2013).

La clasificación T-N-M de la OMS para tumores de origen epidérmico o dérmico en caninos y felinos (excluyendo linfoma, mastocitoma y tumores mamarios) tiene el siguiente esquema descrito en la Tabla 10-2 (Owen, 1989; van Nimwegen y Kirpensteijn, 2012).

Los tumores que ocurren simultáneamente deben tener el número real registrado. El tumor con la categoría T más alta es elegido y el número de tumores es indicado entre paréntesis [e.g. T3(2)]. Posteriormente, los otros tumores deben ser clasificados independientemente. Actualmente no hay recomendación alguna para el agrupamiento de estadíos (Owen, 1989).

Tabla 10-2. Clasificación T-N-M para determinar el estadiaje del tumor.

Descripción de estadio	
<i>T</i>	<i>Tumor primario</i>
T0	Sin evidencia de tumor
T1	Tumor de <2 cm de diámetro, superficial o exofítico
T2	Tumor de 2 a 5 cm de diámetro o con mínima invasión sin importar el tamaño
T3	Tumor >5 cm de diámetro o con invasión del subcutáneo, sin importar el tamaño
T4	Tumor invadiendo otras estructuras como fascia, músculo, hueso o cartílago
<i>N</i>	<i>Linfonódulos regionales</i>
N0	Sin evidencia de linfonódulos afectados
N1	Linfonódulo ipsilateral móvil afectado
N2	Linfonódulos contralaterales o bilaterales móviles afectados
N3	Linfonódulos fijos
<i>M</i>	<i>Metástasis distante</i>
M0	Sin evidencia de metástasis distante
M1	Metástasis distante detectada (especificar el sitio)

10. TRATAMIENTO

Cirugía

La cirugía es el tratamiento más importante para el SFAI. Los intentos de excisión simple (esto es, citorreducción o excisión marginal) raramente son curativos y al final conducen a una recurrencia local con una segunda cirugía más complicada (McEntee y Page, 2001; Liptak y Forrest, 2013). Las recurrencias ocurren frecuentemente en múltiples sitios a lo largo de la cicatriz quirúrgica como puede verse en las figuras 11-1 y 11-2 (Saba, 2017). Incluso los intentos de excisión quirúrgica agresiva con márgenes amplios con frecuencia son incompletos y resultan en un 30% a 70% de recurrencia (Cohen *et al.*, 2001; McEntee y Page, 2001).

La amputación del miembro posterior tiene una posibilidad más alta de curación que la cirugía del espacio interescapular, pero en algunos casos, la amputación, la hemipelvectomía o ambos inclusive, no proporcionan una cura (Hershey *et al.*, 2000; McEntee y Page, 2001). Incluso cuando un reporte de histopatología indique que no hay evidencia de células tumorales en los márgenes quirúrgicos, podría existir una posibilidad del 50% de recurrencia local (McEntee y Page, 2001).

Uno de los primeros estudios que propuso una resección extremadamente agresiva con márgenes de 5 centímetros en los márgenes laterales y dos planos musculares de profundidad sugiere que este abordaje podría ser suficiente como único tratamiento en la mayoría de gatos con SFAI evitándose así tratamientos adyuvantes posteriores (Kuntz, 2000).

Los gatos con una excisión agresiva en el primer intento tienen intervalos libres de enfermedad más largos que aquellos con incisiones marginales (325 días contra 79 días) y los gatos con la excisión completa tienen un más largo intervalo libre de enfermedad (más de 16 meses frente a 4 meses) y tiempo de supervivencia (más de 16 meses frente a 9 meses) que aquellos con excisión incompleta (Davidson *et al.*, 1997; Hershey *et al.*, 2000).



Figura 11-1. Rebrote tumoral multifocal a lo largo de la línea de excisión quirúrgica de un SFAI. Note que hay masas a lo largo de la cicatriz completa. (Saba, 2017)



Figura 11-2. Rebrote tumoral multifocal con ulceraciones luego de la cirugía. Note que hay masas a lo largo de la cicatriz entera. (Saba, 2017)

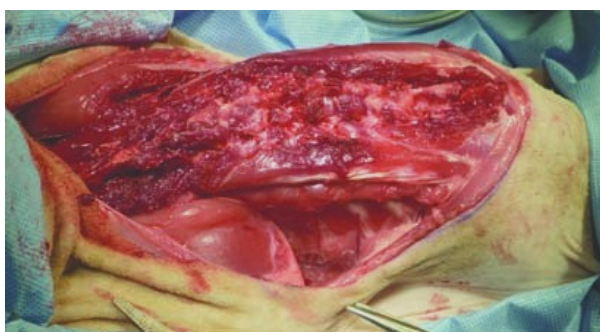


Figura 11-3. Abordaje quirúrgico de un SFAI. (a) El sitio incisión planeado con márgenes de 5 cm es demarcado sobre la piel con un marcador estéril antes de la incisión. (b) Excisión en bloque de la piel, subcutáneo y músculos. (c) Aspecto después de la resección de los procesos espinosos de las vértebras cervicales. (d) Posición de la cabeza después de la resección de los procesos espinosos cervicales y los músculos asociados 8 semanas antes. (Ladlow, 2013)

Phelp *et al.* (2011) reportó una tasa de recurrencia de 14% en gatos tratados con excisión radical, definida como márgenes de 5 centímetros y una profundidad de dos planos fasciales. No obstante, estos resultados deben ser interpretados con cuidado ya que más de un tercio de los gatos (35%) fueron excluidos del análisis debido a la pérdida del seguimiento previo a la documentación de la recurrencia local (Phelp *et al.*, 2011).

Un estudio evaluó el pronóstico después de solo aplicar excisión quirúrgica encontrando un tiempo de supervivencia medio de 576 días y, sobre la base del estimador Kaplan-Meier, aproximadamente 10% de los gatos pueden ser considerados curados (Hershey *et al.*, 2000). A partir del mismo estimador, se halló que aproximadamente el 45% de los gatos con tumores localizados en sus miembros posteriores tratados con amputación pueden ser considerados curados. También se determinó que había una diferencia significativa en el tiempo hasta la primera recurrencia entre gatos tratados con excisión amplia contra gatos tratados mediante excisión marginal (419 días contra 66 días) (Hershey *et al.*, 2000).

La excisión quirúrgica agresiva siempre debería ser considerada, esto es, 3 a 5 centímetros en los márgenes laterales y una plano fascial profundo al tumor (Figura 11-3). Si el tumor involucra o se acerca tanto a la escápula, a un proceso espinoso o a la pelvis que no puede ser separado mediante un plano fascial, necesitará realizarse una escapulectomía, la resección del proceso espinoso o una hemipelvectomía en bloque, respectivamente, durante la excisión del tumor (Phelp *et al.*, 2011).

La causa de recurrencia en pacientes con márgenes histológicamente limpios no está clara, pero algunos autores han descrito células sarcomatosas atravesando la pseudocápsula en lesiones de alto grado, con pequeños nódulos aislados, llamados metástasis en salto (Figura 9-3), desarrollando fuera de los márgenes del tumor principal. Por ello, se hipotetiza que la recurrencia tumoral podría aparecer a partir de estos nódulos microscópicos que no son removidos como parte de la resección en bloque (Bray y Polton, 2014).

Con la finalidad de afrontar el riesgo de recurrencia debido a posibles rezagos tumorales ubicados a cierta distancia del tumor principal, se ha ensayado la excisión anatómica por compartimientos en la que se extirpa la masa junto con la remoción anatómica de los músculos que están más estrechamente asociados con el tumor (Bray y Polton, 2014). En un estudio prospectivo llevado a cabo en 23 gatos con SFAI se sometió a 3 sesiones de quimioterapia neoadyuvante con epirrubicina para luego ser sometidos a cirugía con excisión anatómica extirpando los músculos que estaban involucrados según se mostraba en las tomografías previas (Figuras 11-4 y 11-5) y posteriormente a 3 sesiones adicionales de quimioterapia adyuvante con epirrubicina. El resultado fue de una recurrencia en solo 3 gatos (14%) a los 264, 664 y 1573 días post cirugía no pudiéndose obtener un tiempo de recurrencia promedio debido a que al terminar el seguimiento de 3 años el 80% de los gatos permanecieron vivos o murieron por causas ajenas al tumor. Cuando se comparó el tiempo de recurrencia con resultados anteriores con otras metodologías los resultados de la excisión anatómica fueron superiores (Bray y Polton, 2014).

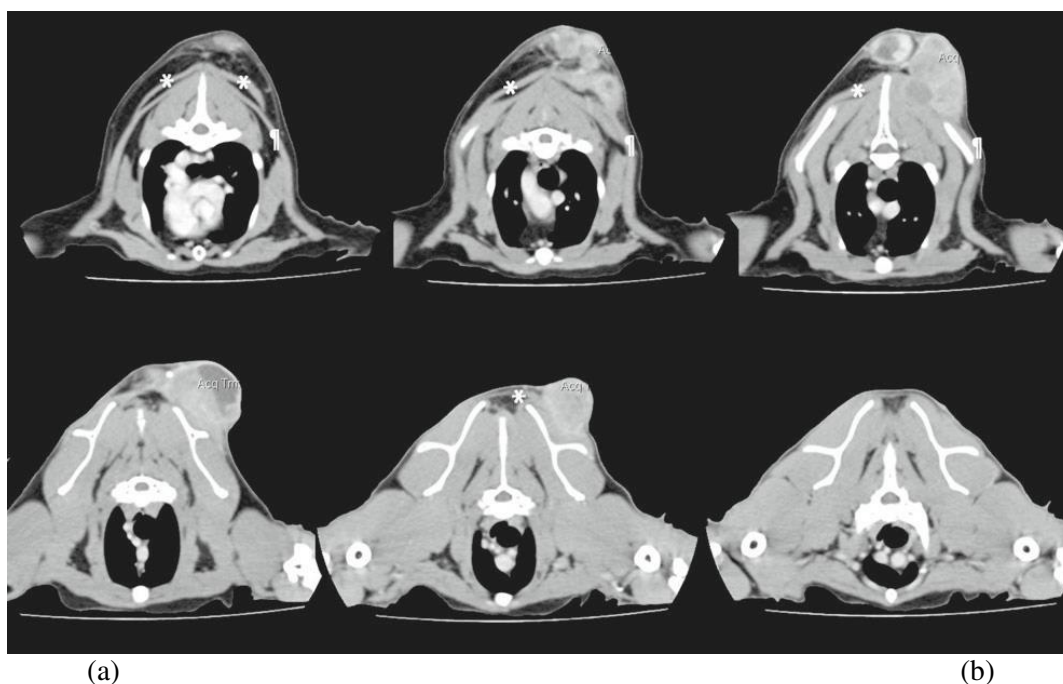


Figura 11-4. Tomografía axial de un gato con un SFAI interescapular. El tumor está ligeramente lateralizado y cubre la unión de los músculos trapecio (*) y dorsal ancho (||) en el lado izquierdo. La resección en este caso incluirá la porción izquierda y derecha del trapecio y el dorsal ancho izquierdo.

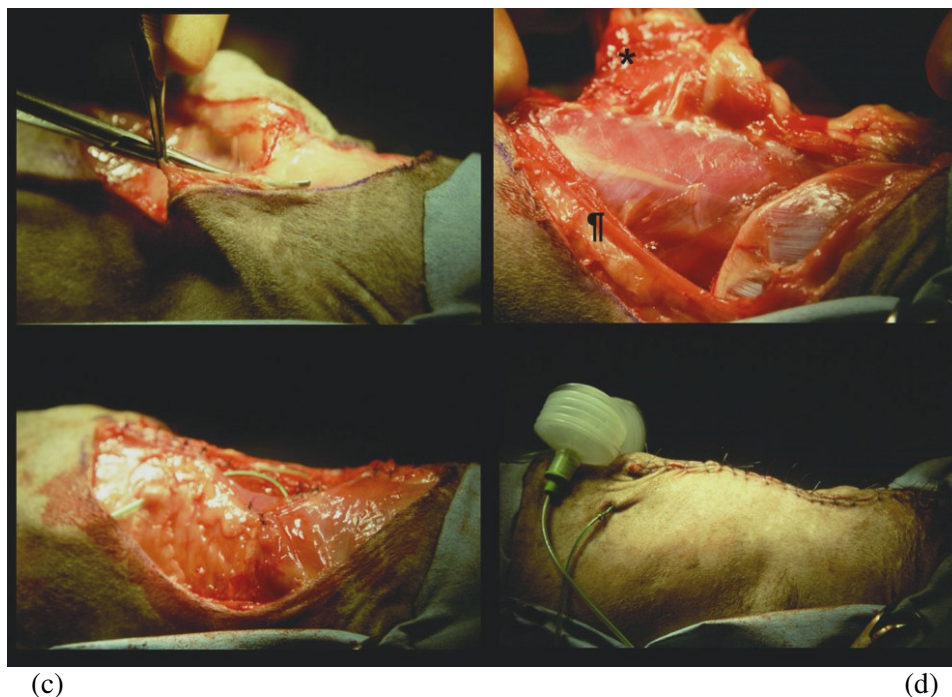


Figura 11-5. Imágenes de la resección quirúrgica del caso de la figura 11-4. En lugar de realizar una resección en bloque utilizando un borde preciso medido alrededor del tumor, los músculos se resecan completamente de acuerdo a sus límites anatómicos. (a) Se marcan márgenes de 3 cm alrededor del margen de tumor, y la piel y el músculo del panículo se cortan alrededor de esta línea. (b) El músculo trapecio (*) es elevado desde el dorsal ancho (¶), en el lado izquierdo el músculo trapecio y el dorsal ancho se eliminan como una sola unidad basándose en la apariencia de la TAC en este caso. (c) Se retiran las puntas cartilaginosas de los procesos espinosos dorsales para evitar la perforación del músculo trapecio. (D) Los músculos del panículo y la piel se cierran por separado. Se utilizan drenajes de succión activa debido al espacio extenso muerto.

El razonamiento detrás del abordaje anatómico por compartimientos se basa en el reconocimiento de que ciertos tejidos (por ejemplo, el septo fascial, la corteza ósea, el periostio, la cápsula sinovial, etc.) proporcionan una barrera natural contra la diseminación del sarcoma (Enneking *et al.*, 1980). Durante su crecimiento, el sarcoma respetará los límites fasciales y se expandirá preferencialmente dentro de la estructura de origen a lo largo de la vía de menor resistencia. Si ocurriera una diseminación más allá de la estructura de origen ocurriría por medio de canales vasculares perforantes (o aberturas creadas quirúrgicamente) y ocurren en un estadio avanzado de la enfermedad (Enneking *et al.*, 1981).

Después de la excisión, la pieza quirúrgica entera debe ser remitida para examen histopatológico. Es importante marcar los márgenes quirúrgicos de manera que ayude al patólogo a evaluar los márgenes íntegramente. Una de las mejores formas de marcar los márgenes es usando tinta

china o algún otro tinte o en su defecto con suturas (Saba 2017). Sin embargo, la tinción de márgenes es considerada menos satisfactoria, debido a que ocasionalmente la tinta se infiltra en el tejido o forma grumos en la formalina antes de que la muestra llegue al laboratorio (Giudice *et al.*, 2010).

Radioterapia

La radioterapia sola no es considerada un tratamiento adecuado para el SFAI pero cuando es combinada con cirugía parece incrementar el control sobre el tumor (McEntee y Page, 2001, Nolan *et al.*, 2013).

La radioterapia, pre- o post- quirúrgica, es indicada de forma que proporcione un control más prolongado de la enfermedad. Si la radioterapia post quirúrgica es parte del plan de tratamiento o la posibilidad de irradiación existe, el cirujano debería colocar hemoclips en el lecho quirúrgico en el momento de la excisión quirúrgica. Esto permite la identificación del área quirúrgica de forma más precisa en un futuro cercano con la finalidad de aplicar la radioterapia al campo adecuado (McEntee y Page, 2001).

En la mayoría de protocolos, los tratamientos de radiación son administrados de lunes a viernes a lo largo de varias semanas hasta completar una dosis total de 32 a 63 Gy (Cronin *et al.*, 1998; Cohen *et al.*, 2001; Bregazzi *et al.*, 2001; Kobayashi *et al.*, 2002; Hahn *et al.*, 2007; Eckstein *et al.*, 2009). Los efectos de la radiación en gatos son generalmente leves y principalmente incluyen descamación seca de la piel aunque también es posible una curación demorada si se ha realizado una cirugía previamente. Los planes de tratamiento de radiación computarizados y los aceleradores lineales con capacidades de procesamiento de imágenes están siendo utilizados más frecuentemente en el tratamiento del SFAI para ayudar a minimizar los daños de la radiación a las estructuras circundantes sanas como médula espinal, pulmones, corazón y órganos intra-abdominales (Saba 2017).

Cuando se administra pre quirúrgicamente (radioterapia neoadyuvante), el tumor entero más un amplio margen (3 a 5 centímetros) de tejido normal alrededor del tumor deberían ser tratados con radiación (Saba 2017). La Figura 11-4 muestra la imagen 3D del plan de radiación pre quirúrgico de un gato mostrando el gran campo de tejido que debería ser irradiado (Saba 2017). A pesar de lo dicho, los campos de tratamiento son típicamente más pequeños, exponiendo menos tejido normal a la radiación. También, con la radioterapia neoadyuvante, el suministro de sangre normal hacia el tumor es preservado, asegurando que aquellas células que se encuentran en la periferia estén bien oxigenadas y, por tanto, sean más radiosensibles. Una desventaja de este abordaje es el riesgo aumentado de dehiscencia de la herida post quirúrgica ya que la piel irradiada no es normal y es más propensa a una curación demorada o limitada (Seguin, 2002). Como se puede apreciar en la Tabla 11-1 existe una serie de ventajas y desventajas de aplicar la radioterapia previa o posterior a la cirugía.

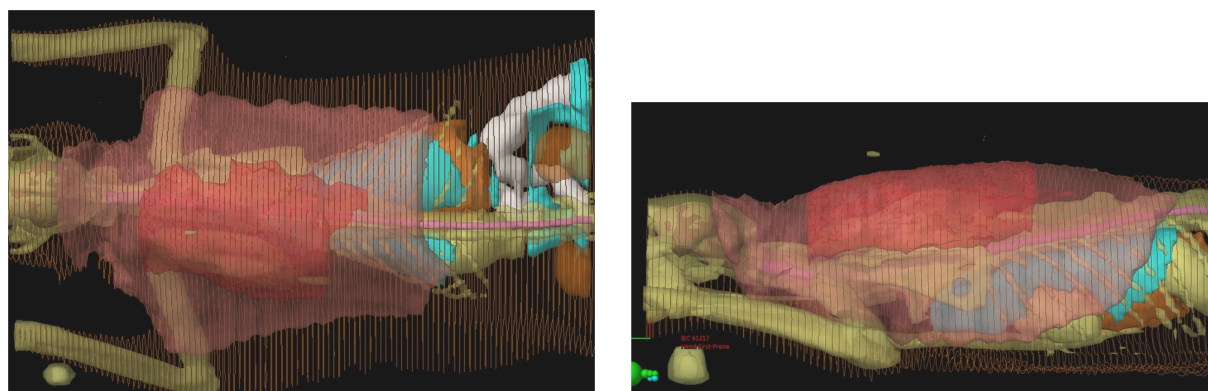


Figura 11-4. Vista dorsal y lateral de imagen 3D del plan de radiación para un SFAI interescapular de 8 cm. El color rojo más intenso representa el volumen del tumor entero. El rojo más tenue representa el volumen de tratamiento planeado que es el tumor entero más 4-5 cm de tejido normal circundante (Saba, 2017)

En un estudio que evaluó en 33 gatos la efectividad de la radioterapia neoadyuvante seguida por cirugía 2 a 4 semanas después, el intervalo libre de enfermedad mediano fue de 398 días con un tiempo general de supervivencia mediano de 600 días. El 58% de los gatos desarrollaron recurrencia local o metástasis. El intervalo libre de enfermedad para los gatos con márgenes quirúrgicos incompletos fue de 112 días frente a los 700 días de los gatos con márgenes quirúrgicos completos lo que convierte a este hallazgo en un factor pronóstico y al mismo tiempo permite inferir que una

excisión quirúrgica completa es de gran importancia para el éxito de una radioterapia adyuvante en conjunto. Además hay que resaltar que una parte importante de los pacientes ya habían tenido cirugías previas por lo que mostraban recurrencia y durante la realización del estudio unos pocos gatos recibieron terapia quimioterápica por lo que el grupo en general mostraba un buen margen de heterogeneidad (Cronin *et al.*, 1998).

Otro estudio encontró que los resultados no serían tan alentadores si la radioterapia era aplicada después de la cirugía. En este estudio en el que 76 gatos recibieron radioterapia post quirúrgica (también llamada radioterapia adyuvante) no hubo diferencia en las tasas de recurrencia entre la excisión conservativa y la excisión amplia. Asimismo, el estado de los márgenes quirúrgicos no fue un factor pronóstico para la recurrencia local o el tiempo de supervivencia. Sin embargo, se pudo observar que mientras más pronto se iniciaba la radioterapia después de la cirugía mayor era el intervalo libre de enfermedad y el tiempo de supervivencia (Cohen *et al.*, 2001).

Cuando se administra post quirúrgicamente, el tratamiento se aplica sobre la cicatriz quirúrgica completa más un amplio margen (3 a 5 centímetros) de tejido normal alrededor de la cicatriz una vez que el sitio quirúrgico ha sanado. La ventaja de la radioterapia adyuvante es que la cirugía puede llevarse a cabo tan pronto como sea posible una vez que se tiene el diagnóstico y sin el riesgo añadido de demorar la cicatrización de la piel irradiada. Sin embargo, el tamaño de los campos de radiación es generalmente mucho más grande y las células neoplásicas están más hipóxicas debido a la disrupción del suministro sanguíneo durante la cirugía haciéndose menos susceptibles a la radioterapia (Saba, 2017).

Allí donde la cirugía no se considera viable, la opción paliativa de la radioterapia estereotáctica (una forma de radioterapia de precisión que limita la radiación administrada al tejido tumoral objetivo produciendo menos efectos en tejidos sanos) de 3 a 5 días puede ser administrada y esto ha resultado en una respuesta parcial o completa en 8 de 11 gatos, con un intervalo libre de progresión de 242 días y un tiempo de supervivencia de 301 días (Nolan *et al.*, 2013).

Tabla 11-1. Ventajas y desventajas de la radioterapia post quirúrgica y pre quirúrgica (Seguin, 2002).

	Radioterapia post quirúrgica	Radioterapia pre quirúrgica
Demora en realizar o administrar la terapia	V: No hay retraso en la realización de la cirugía al evitarse los efectos agudos de la radioterapia	V: No hay retraso en el inicio de la radioterapia debido a problemas con la curación de la herida quirúrgica
	D: Retraso en el inicio de la radioterapia debido a complicaciones con la curación de la herida quirúrgica (e.g. seroma); permite más tiempo para repoblación de células tumorales	D: Retraso en la realización de la cirugía si los efectos colaterales agudos de la radioterapia persisten
Curación de la herida	V: No impedida por radioterapia previa	D: Impedida por radioterapia
Tamaño del campo de tratamiento de radiación	D: Más grande, debido a que debe incluir todos los tejidos manipulados en la cirugía, incluyendo la línea de incisión completa y los sitios de drenaje si están presentes; a más grande el campo mayor la morbilidad	V: Más pequeño debido a que la cirugía no se ha realizado
Circulación de células cancerosas liberadas debido a la manipulación del tumor durante la cirugía	D: Las células cancerosas tienen mayor probabilidad de ser viables; podría incrementar el riesgo de desarrollar metástasis	V: Las células cancerosas que entran en la circulación tiene menor probabilidad de ser viables debido a que fueron destruidas durante la radioterapia
Suministro de sangre al tumor, especialmente a células en la periferia	D: La cirugía interrumpe el suministro sanguíneo a las células tumorales, especialmente aquellas que están en la periferia del tumor, debido a que son las células principalmente alcanzadas por la radioterapia; las células hipóxicas son más radioresistentes	V: El suministro sanguíneo a las células cancerosas en la periferia del tumor está intacto; por lo tanto, las células son más radiosensibles desde el punto de vista de la oxigenación
Tamaño del tumor	D: El tumor es tan grande como puede ser y podría difícil de resecar.	V: El tumor podría disminuir su tamaño como resultado de la radioterapia y hacerse más apto para la resección quirúrgica; sin embargo, hacer operable un tumor inoperable con radioterapia no debería ser el principal objetivo de este procedimiento

Otra forma de administrar radioterapia es la braquiterapia mediante implantes de iridio aunque esta modalidad de radioterapia es usada principalmente después de la cirugía mostrando sus mejores resultados cuando se administraba 50 Gy totales divididos en 5 a 7 días (Rogers *et al.*, 2000).

Quimioterapia

La quimioterapia como terapia única, al igual que la radioterapia, solo debe considerarse un recurso paliativo. En su uso como adyuvante (post quirúrgico) y neoadyuvante (pre quirúrgico), sin embargo, la quimioterapia podría jugar un papel importante en el abordaje multimodal del tratamiento. El uso de varios protocolos quimioterápicos ha resultado en algunas respuestas parciales y, con menos frecuencia, en algunas respuestas completas (McEntee y Page, 2001). La quimioterapia neoadyuvante podría reducir el tamaño del tumor, y con ello facilitar la resección quirúrgica, o puede ser usada como sensibilizadora a la radiación (Kleiter *et al.*, 2010). Entre los agentes que se han utilizado están la doxorubicina (incluyendo su forma liposomal), la ciclofosfamida, el carboplatino, la mitoxantrona, la vincristina, la ifosfamida y la bleomicina (Bowl, 2015).

En un estudio en el que se evaluó el uso de la combinación de doxorubicina con ciclofosfamida, en gatos con tumores no resecables, el 50% o más de los gatos tuvieron una disminución en la masa gruesa del tumor (Baber *et al.*, 2000). Sin embargo, un estudio en el que se compara el tratamiento inicial (cirugía y radioterapia post quirúrgica) con o sin doxorubicina posterior no encontró una diferencia significativa entre ambos grupos (Bregazzi *et al.*, 2001). En otro estudio, los gatos tratados con radioterapia antes de la cirugía, concurrente con doxorubicina y posterior excisión quirúrgica, tuvieron un intervalo libre de enfermedad más prolongado que aquellos gatos que no recibieron doxorubicina (360 días contra 162 en promedio, respectivamente) aunque no se apreció diferencia significativa en el tiempo de supervivencia entre ambos grupos (King *et al.*, 2001).

Sin embargo, a pesar de obtener resultados tan diferentes se debe tener cuidado al compararlos dado que los protocolos y otros aspectos de los estudios presentan diferencias que pueden afectar los resultados (Seguin, 2002).

En un estudio en el que 27 gatos (todos con un volumen tumoral medio de 34 cm³) se trataron con ifosfamida, 15 gatos fueron tratados previamente con cirugía y los otros 12 gatos solo con la quimioterapia, se obtuvo un tiempo de recurrencia medio de 184 días y 29 días, respectivamente. Sin embargo, los elevados niveles de toxicidad mostrados en gran parte de los animales frente al beneficio que se obtiene hacen de esta opción quimioterápica inviable en gatos (Rassnick *et al.*, 2006).

El uso de la mitoxantrona, una droga análoga sintética de las antraciclinas a la que pertenece la doxorubicina, también ha demostrado un margen de efectividad cuando se probó en cultivos celulares (Williams *et al.*, 2001). Aunque el uso de esta droga contra el SFAI está en investigación, en algunos estudios realizados mediante electroporación ha demostrado resultados prometedores en algunos tipos diferentes de neoplasias (Spugnini *et al.*, 2009).

Electroquimioterapia

La electroporación es un fenómeno que se logra cuando al aplicar campos eléctricos pulsados de alta amplitud y corta duración sobre la membrana celular se crean pequeños poros acuosos que incrementan su permeabilidad de forma temporal permitiendo el pasaje de moléculas al interior de la célula (Yarmush *et al.*, 2014). Cuando las moléculas que se incorporan a la célula son drogas quimioterápicas el procedimiento se llama electroquimioterapia (Spugnini *et al.*, 2007).

Un estudio en el que se evaluó la eficacia de la electroquimioterapia con bleomicina aplicada en el post operatorio (grupo 1) o en el intra operatorio (grupo 2), teniendo como grupo control a gatos que solo tuvieron cirugía, se encontró que los gatos del grupo 1 tuvieron un tiempo medio de recurrencia de 19 meses frente a los 12 meses y 4 meses de los grupos 1 y control, respectivamente (Spugnini *et al.*, 2007). Otro estudio en el que se propuso el cisplatino, una droga altamente nefrotóxica en el gato, con electroquimioterapia adyuvante encontró resultados igual de prometedores arrojando un tiempo libre de enfermedad de 660 días en los gatos tratados contra los 110 días en los que solo se sometieron a cirugía (Spugnini *et al.*, 2011).

Inmunoterapia

Jourdier *et al.* (2003) investigaron un virus vacuna vector atenuado genéticamente expresando interleuquina 2 humana (NYVAC human IL-2) y un virus de viruela del canario vector expresando interleuquina 2 felina (ALVAC feline IL-2) en gatos con fibrosarcoma. Con este método, el virus vector ingresa a las células del gato en la vecindad de la inyección provocando que estas células comiencen a producir IL-2, e incitando a con ello una respuesta inmune anti tumoral. La administración local de IL-2 reduce el riesgo de toxicidad sistémica vista con la administración sistémica de IL-2 (Jourdiier *et al.*, 2003).

Todos los gatos del estudio fueron tratados previamente con cirugía excisional y la colocación de cuentas de braquiterapia basadas en iridio-192. Alrededor de las cicatrices quirúrgicas a un grupo de gatos se les inyectó NYVAC human IL-2, a otro grupo de gatos se le aplicó ALVAC feline IL-2 y a otro grupo ninguna de ambas (grupo control). Los tratamientos de inmunoterapia fueron bien tolerados con solo una inflamación local autolimitante. Las tasas de recurrencia local a un año del experimento fueron de 61% (control), 39% (NYVAC human IL-2) y 21% (ALVAC feline IL-2) (Jourdiier *et al.*, 2003).

En 2014, la inmunoterapia ALVAC feline IL-2 fue lanzada en Europa como un tratamiento adyuvante a la cirugía para reducir el riesgo de recurrencia local tumoral en gatos con fibrosarcoma (Merial SAS, Lyon, Francia). Posteriormente, en 2015 fue licenciada en forma condicional en los Estados Unidos (Merial Inc., Dulutj, GA, EE.UU) dirigida a aquellos pacientes que tengan un fibrosarcomas de entre 2 y 5 centímetros sin evidencia de metástasis distante y/o a linfonódulos.

Un estudio más reciente cuyo propósito era investigar la seguridad y eficacia de la inmunoterapia ALVAC IL-2 utilizó gatos en las mismas condiciones pre experimentales que las del estudio de Jourdiier aunque solo se reclutaron gatos que habían tenido una solo cirugía excisional. A uno de los grupos se le aplicó una dosis baja de ALVAC IL-2, a un segundo grupo una dosis alta de ALVAC IL-2 y a un tercero no se aplicó (control) no encontrándose diferencias en el intervalo libre de

enfermedad entre los grupos tratados con dosis altas y bajas. ALVAC IL-2 tiende a reducir significativamente la frecuencia de recaída a un año post tratamiento (52,2% de recaída en los controles contra 27,9% en los gatos tratados) y a dos años post tratamiento (59,1% de recaída en los controles contra 27,8% en los gatos tratados). La media del intervalo libre de enfermedad fue de 287 días para el grupo control y más de 365 días (análisis de un año) o más alto de 730 días (análisis de dos años) para los gatos tratados (Jas *et al.*, 2015).

Inhibidores de la tirosina quinasa

Debido a que la unión del PDGF a su receptor activa de forma indirecta a la tirosina quinasa promoviendo su función en la proliferación celular y como inhibidora de la apoptosis, se propuso que la desregulación del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) podría jugar un rol en el crecimiento y viabilidad celular del SFAI incrementando su sensibilidad a la quimioterapia (Katayama *et al.*, 2004). Esto fue confirmado en un estudio realizado en ratones a los que se les implantó células tumorales de SFAI y que fueron posteriormente tratados con imatinib (un inhibidor de la tirosina quinasa) comprobándose el retorno de su sensibilidad a la doxorrubicina y al carboplatino así como la inhibición del crecimiento (Katayama *et al.*, 2004).

Masitinib, otro inhibidor de la tirosina quinasa aprobado para el tratamiento en mastocitomas caninos, es altamente selectivo para la vía de señalización de PDGFR y muestra actividad *in vitro* anti proliferativa y pro apoptótica contra líneas celulares de SFAI primarios y metastásicos (Lawrence *et al.*, 2012).

11. PREVENCIÓN

La prevención consiste de tres consideraciones generales. Primero, las inyecciones en gatos siempre deberían ser aplicadas en sitios en los que la cirugía (tal como la amputación de un miembro o la excisión de la piel del abdomen lateral) pudiera conducir a una cura completa con el procedimiento quirúrgico menos complicado. Segundo, deberían seguirse las recomendaciones generales para reducir la reacción inflamatoria en el sitio de inyección, como por ejemplo, evitar la administración de sustancias irritantes. Tercero, es recomendable vacunar tan frecuentemente como sea necesario y tan infrecuentemente como sea posible (de acuerdo a las pautas actuales de vacunación, evitando la vacunación contra ViLeF en gatos que resulten positivos al descarte de dicha enfermedad).

En general, inyectando distalmente en una pierna ayuda en el tratamiento de subsecuentes sarcomas (mediante la amputación de la pierna) debido a que estos tumores son muy difíciles de extirpar completamente y con frecuencia recurren después de la resección (Macy, 1995). La administración de vacunas (u otras inyecciones) entre las escápulas es generalmente contraindicada debido a que la resección del tumor es casi imposible en esta ubicación. Para evaluar la aceptación de las recomendaciones del VAFSTF publicada en 1996, un estudio con 392 gatos con SFAI comparó la localización anatómica de tumores entre casos de SFAI diagnosticados antes y después de la publicación de estas recomendaciones (VAFSTF, 1999) encontrando una disminución proporcional de SFAI en las regiones interescapular y de ambos lados del tórax, mientras que aumentó significativamente la proporción de SFAI en el miembro torácico derecho y las regiones combinadas de miembro pélvico derecho con el lado lateral derecho del abdomen y del miembro pélvico izquierdo con el lado lateral izquierdo del abdomen (Figura 12-1). Con esto se puede comprobar que solo la administración de las vacunas tan distalmente como sea posible en el miembro permite márgenes quirúrgicos limpios si se requiriera la amputación del miembro (Shaw *et al.*, 2009).

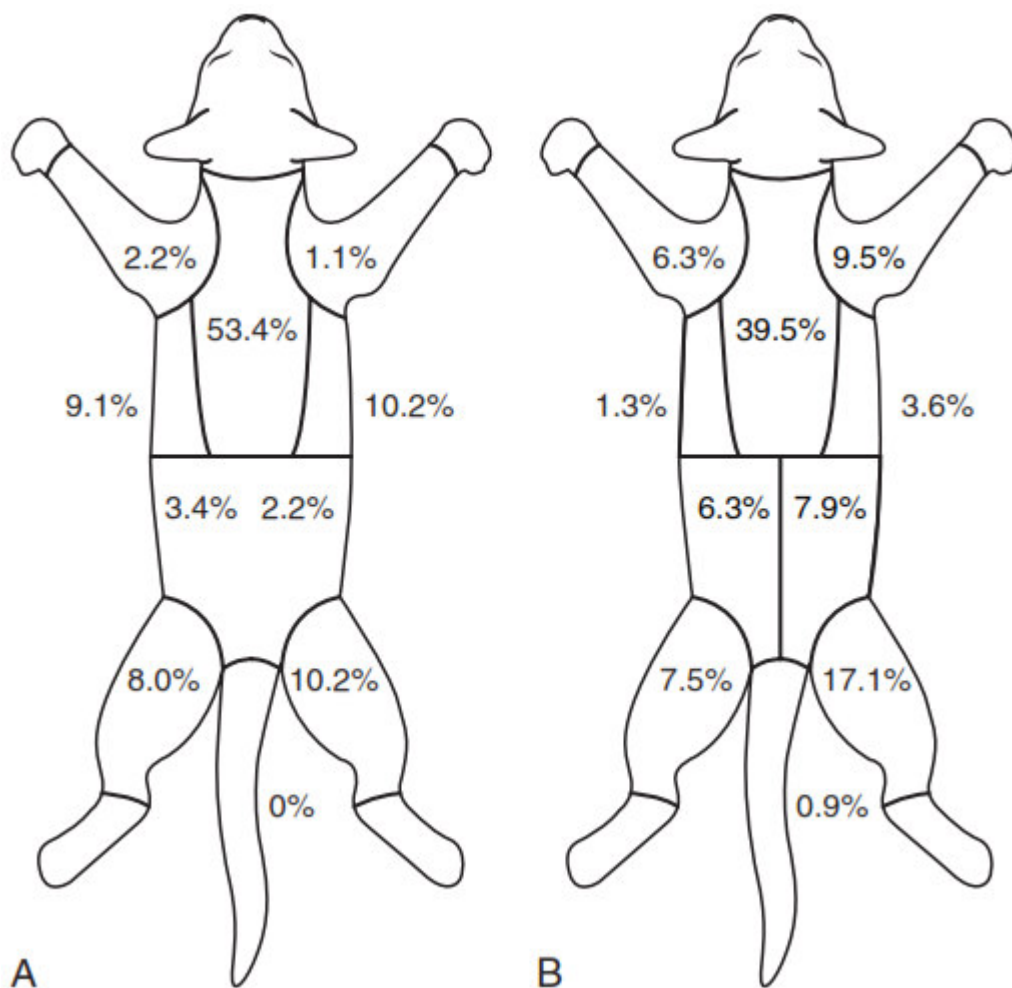


Figura 12-1. Cambio en la localización de los sarcomas asociados a inyección diagnosticados en gatos a través del tiempo. (A) Entre 1990 y 1996. (B) Entre 1996 y 2006. (Skorupski, 2017)

Desgraciadamente, aún existe escasez de información clínica que proporcione recomendaciones para los sitios de vacunación basadas en la evidencia. La mayor parte de la información sobre seguridad y eficacia proviene de estudios en los que las vacunas son administradas subcutáneamente en la región interescapular. La pauta actual indica que la resección quirúrgica radical del SFAI que incluya al menos 3 cm, pero preferiblemente 5 cm (Phelps *et al.*, 2011) es asociado con las mejores tasas de respuesta y sobrevida a largo plazo (Hershey *et al.*, 2000). Con esto en mente, el panel de la AAFP sobre las pautas de vacunación condujo una encuesta informal de veterinarios cuyas prácticas se enfocaban en la radiación, cirugía y medicina oncológica en busca de opiniones sobre cuáles deberían ser los sitios preferidos de vacunación (Scherk *et al.*, 2013).

Estos expertos coincidieron que distal a la rodilla seguida por distal al codo eran los lugares preferidos. Quienes respondieron con frecuencia comentaban que las vacunas deberían ser administradas tan bajo en la pierna como fuera posible. Agregaron que la vacunación de gatos en posición acuclillada o agachada con frecuencia resulta en la inyección inadvertida del pliegue cutáneo que se dirige al flanco resultando en tumores que son difíciles de extirpar (Scherk *et al.*, 2013). Esto se vio reflejado en un trabajo reciente que encontró un aumento en los casos de SFAI en los laterales del abdomen desde que se publicaron las recomendaciones de la VAFSTF en 1996 (Phelps *et al.*, 2011). Basado en las opiniones de estos expertos, la AAFP recomienda, de acuerdo con las guías de 2006 (Richards *et al.*, 2006), que las vacunas contra VPF, HVF-1 y CVF deberían ser administradas debajo del codo derecho, las vacunas contra ViLeF deberían aplicarse debajo de la rodilla izquierda y la vacuna de rabia debería aplicarse debajo de la rodilla derecha (Scherk *et al.*, 2013). Hasta ahora, la vacunación en la cola no ha sido considerada una opción práctica, aunque un estudio piloto reciente demostró que la vacunación en la cola es bien tolerada por los gatos y que los gatos vacunados en este lugar desarrollan una respuesta de anticuerpos comparable a la observada luego de la inyección de la vacuna distalmente en la pierna (Hendrick *et al.*, 2014).

Recomendaciones sobre el sitio de vacunación (Scherk, 2013)

Con la finalidad de caracterizar el vínculo causal entre la vacunación y el desarrollo de sarcomas así como facilitar su tratamiento, la American Association of Feline Practitioners y la Academy of Feline Medicine desarrollaron las siguientes directrices para los sitios recomendados en la administración de vacunas y fueron adoptadas por el Grupo de Trabajo sobre Sarcoma Felino Asociada a la Vacuna (Figura 12-2):

- Las vacunas que contengan antígenos limitados a parvovirus felino, herpesvirus felino-1 y calicivirus felino (con o sin Chlamydia) deben administrarse sobre el hombro derecho (evitando la línea media), lo más distalmente posible.

- Las vacunas que contengan antígeno del virus de la rabia (más cualquier otro antígeno) deben administrarse en la extremidad trasera derecha, lo más distalmente posible.
- Las vacunas que contengan antígeno del virus de la leucemia felina (más cualquier otro antígeno excepto el antígeno del virus de la rabia) deben administrarse en el miembro posterior izquierdo, lo más distalmente posible.

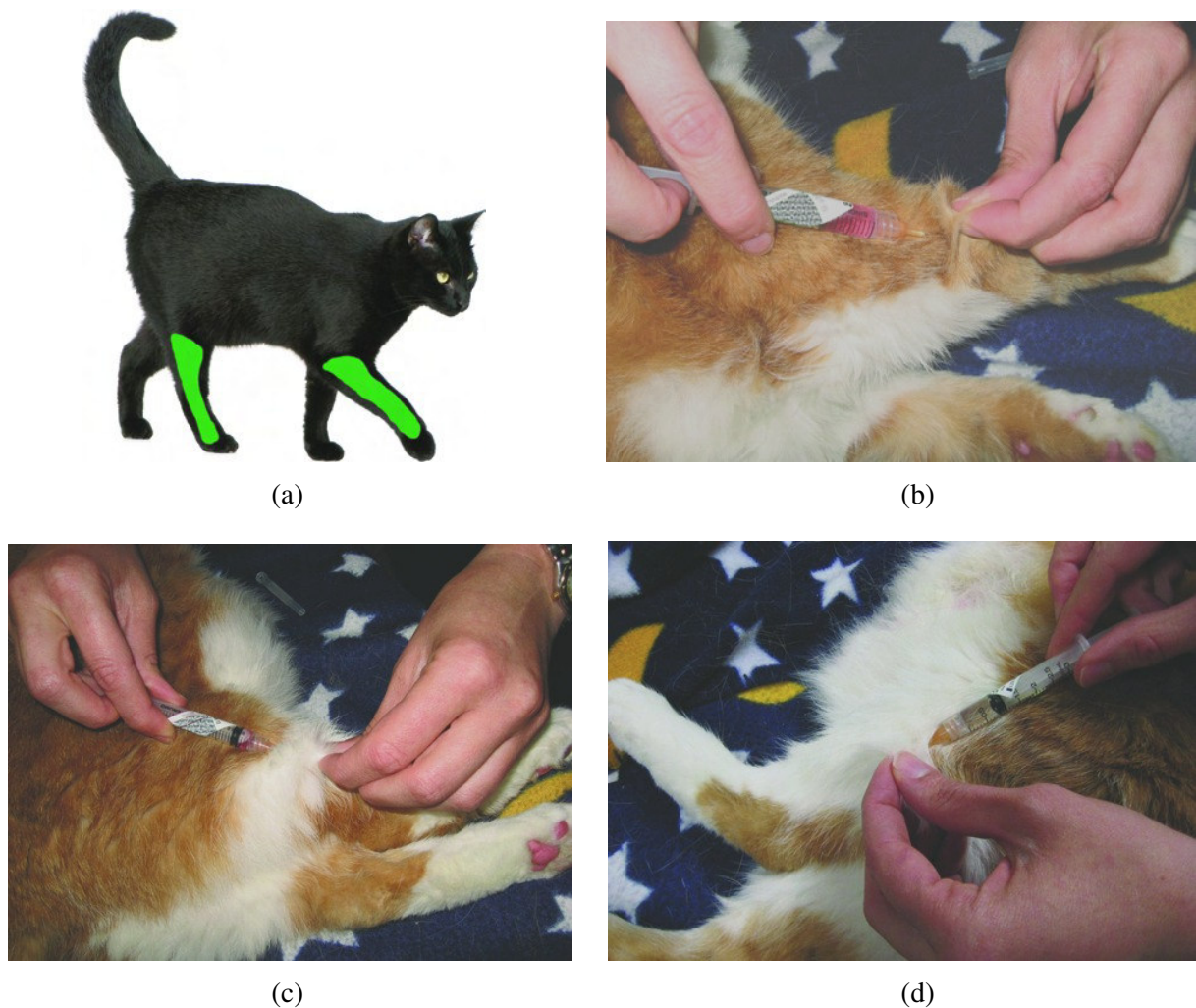


Figura 12-2. Zonas recomendadas para la aplicación de vacunas en felinos. (a) Las regiones indicadas en verde son las recomendadas para la aplicación de vacunas. (b) Administración de la Triple Felina, subcutáneamente debajo del codo derecho. (c) Administración de la vacuna contra rabia, subcutáneamente debajo de la rodilla derecha. (d) Administración de la vacuna contra ViLeF, subcutáneamente debajo de la rodilla izquierda. (Scherk *et al.*, 2013).

- Los sitios de inyección de otros medicamentos deben ser registrados en la historia del paciente.

También recomiendan la utilización de rutas alternativas de vacunación siempre que sea factible (e.g. nasal, tópica) y el uso de vacunas en viales de una sola dosis (Scherk, 2013).

El Grupo de Guías de Vacunación de la WSAVA brinda recomendaciones alternativas al reconocer las dificultades prácticas que encaran los veterinarios al intentar vacunas en los miembros o la cola. Este grupo afirma que un sitio óptimo para la administración de vacunas (y la resección quirúrgica de un SFAI que pudiera aparecer) es la piel sobre el lateral del abdomen (Day *et al.*, 2016).

Antes de su aplicación las vacunas deberían ser retiradas del refrigerador unos 10 a 15 minutos antes de la inyección con el propósito de que puedan aplicarse lo más cercano a la temperatura ambiente pero sin extender demasiado el tiempo como para disminuir la eficacia de la vacuna (Kass *et al.*, 2003).

12. CONCLUSIONES

El sarcoma felino asociado a inyección es aún una entidad oncológica cuya aparición es imposible de predecir y una vez presente difícil de controlar.

Pese a las nuevas alternativas de tratamiento, las tasas de recurrencia aun son bastante altas, aunque el tiempo de sobrevida se ha aumentado de forma importante con la cirugía combinada con radioterapia e inmunoterapia.

La prevención sigue siendo la alternativa más eficaz para el control general de esta enfermedad en los gatos. Esto se puede lograr considerando la aplicación de vacunas e inyectables en general como un procedimiento médico en sí mismo con todas sus precauciones y consideraciones de cuidado.

La información a los propietarios así como la exhortación de que observen a sus mascotas luego de cada aplicación inyectable y acudan a la atención veterinaria ante la mínima sospecha es también un factor de suma importancia.

Asimismo, queda obvio que la investigación sobre los factores que desencadenan esta patología así como los métodos para su tratamiento apelando a lo que ya se conoce en los campos como la farmacología, fisiología, inmunología y otras disciplinas afines sería ideal para que, una vez desarrollada la enfermedad, poder brindar un tratamiento que logre una mejor calidad de vida al paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aberdein D, Munday JS, Dyer CB, Knight CG, French AF, Gibson IR. 2007. Comparison of the histology and immunohistochemistry of vaccination-site and non-vaccination-site sarcomas from cats in New Zealand. *N Z Vet J* 55(5): 203-207.
2. Banerji N, Kanjilal S. 2006. Somatic alterations of the p53 tumor suppressor gene in vaccine-associated feline sarcoma. *Am J Vet Res* 67: 1766-1772.
3. Banerji N, Kapur V, Kanjilal S. 2007. Association of germ-line polymorphisms in the feline p53 gene with genetic predisposition to vaccine-associated feline sarcoma. *J Hered.* 98(5): 421-427.
4. Barber LG, Sørenmo KU, Cronin KL, Shofer FS. 2000. Combined doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for nonresectable feline fibrosarcoma. *J Am Anim Hosp Assoc* 36(5): 416-21.
5. Bobis S, Jarocha D, Majka M. 2006. Mesenchymal stem cells: characteristics and clinical applications. *Folia Histochem Cytobiol* 44(4): 215-30.
6. Bostock DE, Dye MT. 1980. Prognosis after surgical excision of canine fibrous connective tissue sarcomas. *Vet Pathol.* 17(5): 581-588.
7. Bray J, Polton G. 2014. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy combined with anatomical resection of feline injection-site sarcoma: results in 21 cats. *Vet Comp Oncol.* 14(2): 147-160.
8. Buracco P, Martano M, Morello E, Ratto A. 2002. Vaccine-associated-like fibrosarcoma at the site of a deep nonabsorbable suture in a cat. *Vet J* 163: 105-107.
9. Burton G, Mason KV. 1997. Do postvaccinal sarcomas occur in Australian cats? *Aust Vet J* 75: 102-106.

10. Carminato A, Vascellari M, Marchioro W, Melchiotti E, Mutinelli F. 2011. Microchip-associated fibrosarcoma in a cat. *Vet Dermatol* 22: 565-569.
11. Carroll EE, Dubielzig RR, Schultz RD. 2002. Cats differ from mink and ferrets in their response to commercial vaccines: a histologic comparison of early vaccine reactions. *Vet Pathol* 39: 216-227.
12. Cohen M, Sartin EA, Whitley EM, Whitley RD, Smith AN, Brawner WR, Henderson R, Behrend EN. 2003. Ocular metastasis of a vaccine-associated fibrosarcoma in a cat. *Vet Comp Oncol* 1(4):232-40.
13. Coppack SW. 2001. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 60(3): 349-56.
14. Couto CG, Macy DW. 1998. Review of treatment options for vaccine-associated feline sarcoma. *J Am Vet Med Assoc* 213: 1426-1427.
15. Coyne MJ, Reeves NC, Rosen DK. 1997. Estimated prevalence of injection-site sarcomas in cats during 1992. *J Am Vet Med Assoc* 210: 249-251.
16. Cronin K, Page RL, Spodnick G, Dodge R, Hardie EN, Price GS, Ruslander D, Thrall DE. 1998. Radiation therapy and surgery for fibrosarcoma in 33 cats. *Vet Radiol Ultrasound* 39: 51-56.
17. Cullen CL, Haines DM, Jackson ML, Peiffer RL, Grahn BH. 1998. The use of immunohistochemistry and the polymerase chain reaction for detection of feline leukemia virus and feline sarcoma virus in six cases of feline ocular sarcoma. *Vet Ophthalmol* 1(4): 189-193.
18. Daly MK, Saba CF, Crochik SS, Howerth EW, Kosarek CE, Cornell KK, Roberts RE, Northrup NC. 2008. Fibrosarcoma adjacent to the site of microchip implantation in a cat. *J Feline Med Surg* 10: 202-205.

19. Day MJ, Schoon HA, Magnol JP, Saik J, Devauchelle P, Truyen U, Gruffydd-Jones TJ, Cozette V, Jas D, Poulet H, Pollmeier M, Thibault JC. 2007. A kinetic study of histopathological changes in the subcutis of cats injected with non-adjuvanted and adjuvanted multi-component vaccines. *Vaccine* 25: 4073-4084.
20. Day MJ, Horzinek MC, Schultz RD, Squires RA. 2016. WSAVA Guidelines for the vaccination of dogs and cats. *J Small Anim Pract* 51: E1-E45.
21. De Man MM, Ducatelle RV. 2007. Bilateral subcutaneous fibrosarcomas in a cat following feline parvo-, herpes- and calicivirus vaccination. *J Feline Med Surg* 9: 432-434.
22. Dean RS, Pfeiffer DU and Adams VJ. 2013. The incidence of feline injection site sarcomas in the United Kingdom. *BMC Veterinary Research* 9: 17.
23. Deim Z, Palmai N, Cserni G. 2008. Feline vaccine-associated fibrosarcoma induced by aluminium compound in two cats: short communication. *Acta Vet Hung* 56: 111-116.
24. Dennis MM, McSporran KD, Bacon NJ, Schulman FY, Foster RA, Powers BE. 2011. Prognostic factors for cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcomas in dogs. *Vet Pathol*. 48(1): 73-84.
25. Doddy FD, Glickman LT, Glickman NW, Janovitz EB. 1996. Feline fibrosarcomas at vaccination sites and non-vaccination sites. *J Comp Pathol* 114: 165-174.
26. Dubielzig RR, Everitt J, Shaddock JA, Albert DM. 1990. Clinical and morphologic features of post-traumatic ocular sarcomas in cats. *Vet Pathol* 27: 62–65.
27. Dubielzig RR, Hawkins KL, Miller PE. 1993. Myofibroblastic sarcoma originating at the site of rabies vaccination in a cat. *J Vet Diagn Invest* 5: 637-638.
28. Duke FD, Strong TD, Bentley E, Dubielzig RR. 2013. Feline ocular tumors following ciliary body ablation with intravitreal gentamicin. *Vet Ophthalmol* 16 Suppl 1:188-190.

29. Ellis JA, Jackson ML, Bartsch RC, McGill LG, Martin KM, Trask BR, Haines DM. 1996. Use of immunohistochemistry and polymerase chain reaction for detection of oncornaviruses in formalin-fixed, paraffin-embedded fibrosarcomas from cats. *J Am Vet Med Assoc* 209: 767-771.
30. Enneking WF, Spanier SS and Goodman MA. 1980. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 153: 106–120.
31. Enneking WF, Spanier SS and Malawer MM. 1981. The effect of the anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh. *Cancer* 47: 1005–1022.
32. Esplin DG, McGill LD, Meininger AC, Wilson SR. 1993. Postvaccination sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc* 202: 1245-1247.
33. Esplin DG, Bigelow M, McGill LD, Wilson SR. 1999. Fibrosarcoma at the site of a Lufenuron injection in a cat. *Vet Cancer Soc Newsletter* 23: 8-9.
34. Essex M, Klein G, Snyder SP, Harrold JB. 1971. Correlation between humoral antibody and regression of tumours induced by feline sarcoma virus. *Nature* 233: 195-196.
35. Essex M, Sliski A, Hardy WD Jr, Cotter SM. 1976. Immune response to leukemia virus and tumor-associated antigens in cats. *Cancer Res* 36:640-645.
36. Fouad YA, Aanei C. 2017. Revisiting the hallmarks of cancer. *Am J Cancer Res* 7(5): 1016-1036.
37. Fry PD, Jukes HF. 1995. Fracture associated sarcoma in the cat. *J Small Anim Pract* 36: 124–126.
38. Glinghammar B, Berg AL, Bjurström S, Stockling K, Blomgren B, Westerberg R, Skånberg I, Hellmold H, Andersson U. 2011. Proliferative and molecular effects of the dual

- PPARalpha/gamma agonist tesaglitazar in rat adipose tissues: relevance for induction of fibrosarcoma. *Toxicol Pathol.* 39(2): 325-336.
39. Gobar GM, Kass PH. 2002. World Wide Web-based survey of vaccination practices, postvaccinal reactions, and vaccine site-associated sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc* 220: 1477-1482.
 40. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. 1994. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 54(18): 4855-4878.
 41. Griffey SM, Verstraete FJ, Kraegel SA, Lucroy MD, Madewell BR. 1998. Computer-assisted image analysis of intratumoral vessel density in mammary tumors from dogs. *Am J Vet Res* 59(10): 1238-1242.
 42. Haddad JL, Goldschmidt MH, Patel RT. 2010. Fibrosarcoma arising at the site of a retained surgical sponge in a cat. *Vet Clin Pathol* 39: 241-246.
 43. Harris CC. 1996. Structure and function of the p53 tumor suppressor gene: clues for rational cancer therapeutic strategies. *J Natl Cancer Inst.* 88(20): 1442-1455.
 44. Hartmann K. 2012. Feline Leukemia Virus Infection. En: Greene C (ed) *Infectious diseases of the dog and cat*. Elsevier Saunders. St. Louis, Missouri. pp 108-136
 45. Hartmann K, Day MJ, Thiry E, Lloret A, Frymus T, Addie D, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Gruffydd-Jones T, Horzinek MC, Hosie MJ, Lutz H, Marsilio F, Pennisi MG, Radford AD, Truyen U, Möstl K. 2015. Feline injection-site sarcoma: ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg* 17(7): 606-613
 46. Hendrick MJ, Dunagan CA. 1991. Focal necrotizing granulomatous panniculitis associated with subcutaneous injection of rabies vaccine in cats and dogs: 10 cases (1988-1989). *J Am Vet Med Assoc* 198: 304-305.

47. Hendrick MJ, Goldschmidt MH, Shofer FS, Wang YY, Somlyo AP. 1992. Postvaccinal sarcomas in the cat: epidemiology and electron probe microanalytical identification of aluminum. *Cancer Res* 52: 5391-5394.
48. Hendrick MJ, Goldschmidt MH. 1991. Do injection site reactions induce fibrosarcomas in cats? *J Am Vet Med Assoc* 199: 968.
49. Hendrick MJ, Brooks JJ. 1994a. Postvaccinal sarcomas in the cat: histology and immunohistochemistry. *Vet Pathol* 31: 126-129.
50. Hendrick MJ, Shofer FS, Goldschmidt MH, Haviland JC, Schelling SH, Engler SJ, Gliatto JM. 1994b. Comparison of fibrosarcomas that developed at vaccination sites and at nonvaccination sites in cats: 239 cases (1991-1992). *J Am Vet Med Assoc* 205: 1425-1429.
51. Hendrick MJ. 1998. Feline vaccine-associated sarcomas: current studies on pathogenesis. *J Am Vet Med Assoc* 213: 1425-1426.
52. Hendrick MJ. 1999. Feline vaccine-associated sarcomas. *Cancer Invest* 17: 273-277.
53. Hendrick CG, Levy JK, Tucker SJ, Olmstead SM, Crawford PC, Dubovi EJ, Hanlon CA. 2014. Tail vaccination in cats: a pilot study. *J Feline Med Surg* 16: 275-280.
54. Hershey AE, Dubielzig RR, Padilla ML, Helfand SC. 2005. Aberrant p53 expression in feline vaccine-associated sarcomas and correlation with prognosis. *Vet Pathol*. 42(6): 805-811.
55. Hershey AE, Sorenmo KU, Hendrick MJ, Shofer FS, Vail DM. 2000. Prognosis for presumed feline vaccine-associated sarcoma after excision: 61 cases (1986-1996). *J Am Vet Med Assoc* 216: 58-61.
56. Hinz B, Gabbiani G, Seemayer TA, Schürch W. Myofibroblast. 2012. En: Mills SE (eds). *Histology for pathologists*. 4ta ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp 131-177.

57. Hirschberger J. 2003. Principles of treatment for feline lymphoma. En: Ettinger SJ, Feldmann EC (eds). Textbook of veterinary internal medicine. 2da ed. Philadelphia: Saunders, W. B., pp 98-102.
58. Hüttinger C, Hirschberger J, Jahnke A, Köstlin R, Brill T, Plank C, Küchenhoff H, Krieger S, Schillinger U. 2008. Neoadjuvant gene delivery of feline granulocyte-macrophage colony-stimulating factor using magnetofection for the treatment of feline fibrosarcomas: A phase I trial. *J Gene Med* 10: 655-667.
59. Jahnke A, Hirschberger J, Fischer C, Brill T, Köstlin R, Plank C, Küchenhoff H, Krieger S, Kamenica K, Schillinger U. 2007. Intra-tumoral gene delivery of feIL-2, feIFN-gamma and feGM-CSF using magnetofection as a neoadjuvant treatment option for feline fibrosarcomas: a phase-I study. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 54: 599-606.
60. Jas D, Soyer C, DeFornel-Thibaud P, Oberlia F, Vernesa D, Guigala P-M, Pouleta H, Devauchelle P. 2015. Adjuvant immunotherapy of feline injection-site sarcomas with the recombinant canarypox virus expressing feline interleukine-2 evaluated in a controlled monocentric clinical trial when used in association with surgery and brachytherapy. *Trials Vaccinol* 4: 1-8.
61. Jelinek F. 2003. Postinflammatory sarcoma in cats. *Exp Toxic Pathol* 55: 167–172
62. Jösten M, Rudolph R. 1997. Methods for the differentiation of giant cells in canine and feline neoplasias in paraffin sections. *J Vet Med Sci* 44: 159–166.
63. Jourdier TM, Moste C, Bonnet MC, Delisle F, Tafani JP, Devauchelle P, Tartaglia J, Moingeon P. 2003 Local immunotherapy of spontaneous feline fibrosarcomas using recombinant poxviruses expressing interleukin 2 (IL2). *Gene Ther* 10(26): 2126-2132.
64. Kalat M, Mayr B, Schleger W, Wagner B, Reifinger M. 1991. Chromosomal hyperdiploidy in a feline sarcoma. *Res Vet Sci* 51: 227-228.

65. Kang S, Southard T, Hume KR. 2017. DNA damage is a feature of feline injection-site sarcoma. *Vet Comp Oncol* 15(2): 518-524.
66. Kass PH, Barnes WG, Jr., Spangler WL, Chomel BB, Culbertson MR. 1993. Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 203: 396-405.
67. Kass PH, Spangler WL, Hendrick MJ, McGill LD, Esplin DG, Lester S, Slater M, Meyer EK, Boucher F, Peters EM, Gobar GG, Htoo T, Decile K. 2003. Multicenter case-control study of risk factors associated with development of vaccine-associated sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc* 223(9): 1283-1292.
68. Katayama R, Huelsmeyer MK, Marr AK, Kurzman ID, Thamm DH, Vail DM. 2004. Imatinib mesylate inhibits platelet-derived growth factor activity and increases chemosensitivity in feline vaccine-associated sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 54(1): 25-33.
69. King GK, Harris DF, Hottinger H. 2001. Prolonged remission and survival time in cats with injection-site associated sarcomas using preoperative radiation and doxorubicin protocol: 61 cases (1998–2000). *American College of Vet Radiol and Ultrasound* 42: 585.
70. Kleiter M, Tichy A, Willmann M, Pagitz M, Wolfesberger B. 2010. Concomitant liposomal doxorubicin and daily palliative radiotherapy in advanced feline soft tissue sarcomas. *Vet Radiol Ultrasound* 51(3): 349-355.
71. Kobayashi T, Hauck ML, Dodge R, Page RL, Price GS, Williams LE, Hardie EM, Mathews KG, Thrall DE. 2002. Preoperative radiotherapy for vaccine associated sarcoma in 92 cats. *Vet Radiol Ultrasound* 43: 473-479.
72. Kuntz CA. 2000. Modified wide local excision for vaccine associated soft tissue sarcomas in cats. *Vet Surg* 29: 481.

73. Kuo LJ, Yang LX. 2008. Gamma-H2AX - a novel biomarker for DNA double-strand breaks. *In Vivo* 22(3): 305-309.
74. Lester S, Clemett T, Burt A. 1996. Vaccine site-associated sarcomas in cats: clinical experience and a laboratory review (1982-1993). *J Am Anim Hosp Assoc* 32: 91-95.
75. Lieubeau B, Heymann MF, Henry F, Barbieux I, Meflah K, Gregoire M. 1999. Immunomodulatory effects of tumor-associated fibroblasts in colorectal tumor development. *Int J Cancer* 81: 629-636.
76. Liptak JM, Forrest LJ. 2013. Soft Tissue Sarcomas. En: Withrow SJ, Vail DM, Page RL (eds). *Small Animal Clinical oncology*. 5th ed. Missouri: Elsevier Saunders, pp 369-375.
77. Macy DW. 1995. The potential role and mechanisms of FeLV vaccine-induced neoplasms. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 10: 234-237.
78. Macy DW, Hendrick MJ. 1996. The potential role of inflammation in the development of postvaccinal sarcomas in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1996 26(1): 103-109.
79. Macy DW. 1997. Vaccine adjuvants. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 12: 206-211.
80. Macy DW, Chretien J. 1999. Local postvaccinal reactions of a recombinant rabies vaccine. *Proceedings of the 1999: Vet Forum.*
81. Macy DW, Lappin MR. 2014. Update on Vaccine-Associated Adverse Effects in Cats. En: Bonagura JD, Twedt DC (Eds). *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*. Elsevier Saunders. pp. 1252-1256.
82. Madewell BR, Griffey SM, McEntee MC, Leppert VJ, Munn RJ. 2001. Feline vaccine-associated fibrosarcoma: an ultrastructural study of 20 tumors (1996-1999). *Vet Pathol* 38: 196-202.

83. Martano M, Morello E, Ughetto M, Iussich S, Petterino C, Cascio P, Buracco P. 2005. Surgery alone versus surgery and doxorubicin for the treatment of feline injection-site sarcomas: a report on 69 cases. *Vet J* 170: 84-90.
84. Martano M, Morello E, Buracco P. 2011. Feline injection-site sarcoma: past, present and future perspectives. *Vet J* 188: 136-141.
85. Martano M, Morello E, Iussich S, Buracco P. 2012. A case of feline injection-site sarcoma at the site of cisplatin injections. *J Feline Med Surg* 14: 751-754.
86. Martins-Green M, Boudreau N, Bissell MJ. 1994. Inflammation is responsible for the development of wound-induced tumors in chickens infected with Rous sarcoma virus. *Cancer Res.* 54(16): 4334-4341.
87. Mayr B, Eschborn U, Kalat M. 1991. Near triploidy in a feline fibrosarcoma. *J. Vet. Med. A.* 38(8): 617-620.
88. Mayr B, Schaffner G, Kurzbauer R, Schneider A, Reifinger M, Loupal G. 1995. Mutations in tumour suppressor gene p53 in two feline fibrosarcomas. *Br Vet J* 151: 707-713.
89. Mayr B, Bockstahler B, Loupal G, Reifinger M, Schleger W. 1996. Cytogenetic variation between four cases of feline fibrosarcoma. *Res Vet Sci* 61: 268-270.
90. McEntee MC, Samii VF. 2000. The utility of contrast enhanced computed tomography in feline vaccine associated sarcomas: 35 cases. *Vet Radiol Ultrasound* 41: 575.
91. McEntee MC, Page RL. 2001. Feline vaccine-associated sarcomas. *J Vet Intern Med* 15: 176-182.
92. McLeland SM, Imhoff DJ, Thomas M, Powers BE, Quimby JM. 2013. Subcutaneous fluid port-associated soft tissue sarcoma in a cat. *J Feline Med Surg* 15(10): 917-920.

93. Miller C, Bartges J, Cornelius L, Norton N, Barton M. 1998. Tumor necrosis factor-alpha levels in adipose tissue of lean and obese cats. *J Nutr.* 128(12 Suppl): 2751S-2752S.
94. Mowat FM, Langohr IM, Bilyk O, Koterbay A, Pierce KE, Petersen-Jones SM. 2012. Bilateral uveal metastasis of a subcutaneous fibrosarcoma in a cat. *Vet Ophthalmol* 15(6): 391-397.
95. Munday JS, Stedman NL, Richey LJ. 2003. Histology and immunohistochemistry of seven ferrets vaccination-site fibrosarcomas. *Vet Pathol* 40: 288-293.
96. Munday JS, Banyay K, Aberdein D, French AF. 2011. Development of an injection site sarcoma shortly after meloxicam injection in an unvaccinated cat. *J Feline Med Surg* 13: 988-991.
97. Murray J. 1998. Vaccine injection-site sarcoma in a ferret. *J Am Vet Med Assoc* 213(7): 955.
98. Nambiar PR, Haines DM, Ellis JA, Kidney BA, Jackson ML. 2000. Mutational analysis of tumor suppressor gene p53 in feline vaccine site-associated sarcomas. *Am J Vet Res* 61: 1277-1281.
99. Nambiar PR, Jackson ML, Ellis JA, Chelack BJ, Kidney BA, Haines DM. 2001. Immunohistochemical detection of tumor suppressor gene p53 protein in feline injection site-associated sarcomas. *Vet Pathol* 38: 236-238.
100. Nieto A, Sanchez MA, Martinez E, Rollan E. 2003. Immunohistochemical expression of p53, fibroblast growth factor-b, and transforming growth factor-alpha in feline vaccine-associated sarcomas. *Vet Pathol* 40: 651-658.
101. Nolan MW, Griffin LR, Custis JT, LaRue SM. 2013. Stereotactic body radiation therapy for treatment of injection-site sarcomas in cats: 11 cases (2008-2012). *J Am Vet Med Assoc* 243(4): 526-531.

102. Novosad CA. 2003. Principles of treatment for vaccine-associated sarcomas. *Clin Tech Small Anim Pract.* 18(2): 115-117.
103. Ober CP, Barber D. 2006. Comparison of two- vs. three-view thoracic radiographic studies on conspicuity of structured interstitial patterns in dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 47(6): 542-545.
104. Pennsylvania State. 2017. The Pennsylvania Code: Title 7, Pennsylvania Code, Section 16.41. Disponible en: <http://www.pacode.com/>
105. Phelps HA, Kuntz CA, Milner RJ, Powers BE, Bacon NJ. 2011. Radical excision with five-centimeter margins for treatment of feline injection-site sarcomas: 91 cases (1998-2002). *J Am Vet Med Assoc* 239: 97-106.
106. Quintin-Colonna F, Devauchelle P, Fradelizi D, Mourot B, Faure T, Kourilsky P, Roth C, Mehtali M. 1996. Gene therapy of spontaneous canine melanoma and feline fibrosarcoma by intratumoral administration of histoincompatible cells expressing human interleukin-2. *Gene Ther* 3: 1104-1112.
107. Rassnick KM, Rodriguez CO, Khanna C, Rosenberg MP, Kristal O, Chaffin K, Page RL. 2006. Results of a phase II clinical trial on the use of ifosfamide for treatment of cats with vaccine-associated sarcomas. *Am J Vet Res* 67(3): 517-523.
108. Richards JR, Elston TH, Ford RB, Gaskell RM, Hartmann K, Hurley KF, Lappin MR, Levy JK, Rodan I, Scherk M, Schultz RD, Sparkes AH.. 2006. The 2006 American Association of Feline Practitioners Feline Vaccine Advisory Panel report. *J Am Vet Med Assoc* 229: 1405-1441.
109. Rogers K, Walker M, Barton C, Weir V, Green D. 2000. Preliminary results of post-surgical iridium-192 brachytherapy for vaccine-associated sarcomas in 18 cats. *Vet Radiol Ultrasound.* 41: 576.

110. Rudmann DG, Van Alstine WG, Doddy F, Sandusky GE, Barkdull T, Janovitz EB. 1996. Pulmonary and mediastinal metastases of a vaccination-site sarcoma in a cat. *Vet Pathol.* 33(4): 466-469.
111. Sandler I, Teeger M, Best S. 1997. Metastatic vaccine associated fibrosarcoma in a 10-year-old cat. *Can Vet J* 38: 374.
112. Scherk MA, Ford RB, Gaskell RM, Hartmann K, Hurley KF, Lappin MR, Levy JK, Little SE, Nordone SK, Sparkes AH. 2013. AAFP Feline Vaccination Advisory Panel Report. *J Feline Med Surg* 15: 785-808.
113. Seguin B. 2002. Feline injection site sarcomas. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 32(4): 983-995
114. Shaw SC, Kent MS, Gordon IK, Collins CJ, Greasby TA, Beckett LA, Hammond GM, Skorupski KA. 2009. Temporal changes in characteristics of injection-site sarcomas in cats: 392 cases (1990-2006). *J Am Vet Med Assoc* 234: 376-380.
115. Smith AJ, Njaa BL, Lamm CG. 2009. Immunohistochemical expression of c-KIT protein in feline soft tissue fibrosarcomas. *Vet Pathol.* 46(5): 934-939.
116. Spugnini EP, Baldi A, Vincenzi B, Bongiorno F, Bellelli C, Citro G, Porrello A. 2007. Intraoperative versus postoperative electrochemotherapy in high grade soft tissue sarcomas: a preliminary study in a spontaneous feline model. *Cancer Chemother Pharmacol.* 59(3): 375-381.
117. Spugnini EP, Citro G, Baldi A. 2009. Adjuvant electrochemotherapy in veterinary patients: a model for the planning of future therapies in humans. *J Exp Clin Cancer Res* 28: 114.
118. Spugnini EP, Renaud SM, Buglioni S, Carocci F, Dragonetti E, Murace R, Cardelli P, Vincenzi B, Baldi A, Citro G. 2011. Electrochemotherapy with cisplatin enhances local

- control after surgical ablation of fibrosarcoma in cats: an approach to improve the therapeutic index of highly toxic chemotherapy drugs. *J Transl Med*. 9: 152.
119. Srivastav A, Kass PH, McGill LD, Farver TB, Kent MS. 2012. Comparative vaccine-specific and other injectable-specific risks of injection-site sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc* 241: 595-602.
 120. Straw RC, Withrow SJ, Powers BE. 1992. Partial or total hemipelvectomy in the management of hemipelvectomy in nine dogs and two cats. *Vet Surg* 21: 183-188.
 121. Tennant B. 2000. Feline injection-site fibrosarcomas: results of a BSAVA survey. *J Small Anim Pract* 41: 181–182.
 122. Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force (VAFSTF). 1999. Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force guidelines. Diagnosis and treatment of suspected sarcomas. *J Am Vet Med Assoc* 214: 1745.
 123. Valtieri M, Sorrentino A. 2008. The mesenchymal stromal cell contribution to homeostasis. *J Cell Physiol*. 217(2): 296-300.
 124. van Nimwegen S, Kirpensteijn J. 2012. Specific disorders. In *Veterinary Surgery Small Animal*. (eds) Johnston KM, Tobias SA. Saunders. pp 1303-1339
 125. Vascellari M, Melchiotti E, Bozza MA, Mutinelli F. 2003. Fibrosarcomas at presumed sites of injection in dogs: characteristics and comparison with non-vaccination site fibrosarcomas and feline post-vaccinal fibrosarcomas. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 50: 286-291.
 126. Vogelstein B, Kinzler KW. 1992. p53 function and dysfunction. *Cell*. 70(4): 523-526.
 127. Weidner N. 1999. Tumour vascularity and proliferation: clear evidence of a close relationship. *J Pathol*. 189(3): 297-299.

128. Wilcock B, Wilcock A, Bottoms K. 2012. Feline postvaccinal sarcoma: 20 years later. *Can Vet J* 53: 430-434.
129. Yarmush ML, Golberg A, Serša G, Kotnik T, Miklavcic D. 2014. Electroporation-based technologies for medicine: principles, applications, and challenges. *Annu Rev Biomed Eng* 16:295-320.